Aus der Medizinischen Klinik im Stadtkrankenhaus Kassel
Chefarzt: Privat-Dozent Dr. med. Egmont Wildhirt,
vormals Professor Dr. med. Heinz Kalk

Die primär biliäre Leberzirrhose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joachim Eckart
aus Bad Kreuznach

1965

Aus der Medizinischen Klinik im Stadtkrankenhaus Kassel.

Chefarzt: Privat-Dozent Dr. med. Egmont W i l d h i r t ,

vormals Professor Dr. med. Heinz K a l k.

Die primär biliäre Leberzirrhose.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Eckart

aus Bad Kreuznach.

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Korreferent: Professor Dr. med. Karl Heinz P f e f f e r

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18.Juni 1965

Inhaltsverzeichnis

Die primär biliäre Zirrhose.

		Seite
I	Einleitung	1
II	Begriffsbestimmung (Nomenklatur)	2
III	Überblick und Auswertung des klinischen Krankengutes	9
III_1	Geschichtlicher und Literaturüberblick	9
III_2	Klinik: Die primär biliäre Zirrhose	14
	a) Klinisches Bild und Verlauf in seiner Gesamtheit	14
	b) Krankheitsbeginn und Frühsymptome	18
	c) Geschlecht und Alter	19
	d) Leber- und Milzbefund	20
	e) Gelbsucht	21
	f) Juckreiz	23
	g) Pigmentanomalien	25
	h) Knochenveränderungen	28
	i) Begleiterscheinungen und Nebenbefunde	30
	k) Laborbefunde	33
	l) Krankheitsverlauf	37
III_3	Klinik: Die xanthomatöse biliäre Zirrhose Xanthomatose und Lipoidstoffwechselstörungen	38
IV	Histologie	46
V	Therapie	50
	a) Diät	52
	b) Vitamine und Kalzium	54
	c) Antibiotica	55
	d) Cortisone	55
	e) Behandlung des Juckreizes	56
	f) Behandlung der Hyperlipidämie (Hyperphosphatidämie, Hypercholesterinämie)	59

		Seite
	g) Operative Behandlungsmaßnahmen bei der primär biliären Zirrhose	61
VI	Differentialdiagnose und Ätiologie der primär biliären Zirrhose	61
VII	Schlußbetrachtung	76
VIII	Kasuistik	77
IX	Literaturverzeichnis	

Die primär-biliäre Leberzirrhose.

I Einleitung:

Beschäftigt man sich mit dem Krankheitsbild der primär-biliären Zirrhose, so stellt man fest, daß Beschreibungen dieser Lebererkrankung schon in mehr oder weniger umfangreicher Form in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts zu finden sind, daß dieses chronische Leberleiden seine besondere "Beachtung" aber erst nach dem 2. Weltkrieg gefunden hat. Um diese Lebererkrankung näher zu differenzieren, um ihre Stellung im Kreise der Zirrhosen und speziell der mit einer Erkrankung der Gallenwege einhergehenden Formen genauer zu umreissen, stellen wir eine Einteilung der Leberzirrhosen an den Anfang dieser Arbeit. Es fällt jedoch beim Studium der Fachliteratur bald auf, daß dies mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist, da eine einheitliche Benennung der Leberzirrhosen letztlich gar nicht existiert.

Im folgenden verwenden wir die auch von Kalk (87) gebrauchte Nomenklatur und greifen nur in Ausnahmefällen, wie dem Spezialfall der biliären Zirrhosen und der mit intrahepatischer Cholestase einhergehenden Lebererkrankungen, auf zusätzliche Untergruppierungen zurück. Eine kurze Erwähnung der für ein bestimmtes Krankheitsbild vorhandenen Synonyma erscheint uns aber für das bessere Verständnis sowie für eine leichte Orientierung im internationalen Schrifttum notwendig, zumal besonders zwischen der deutschen und der angloamerikanischen Literatur erhebliche Diskrepanzen in der Benennung der einzelnen Zirrhoseformen bestehen.

II Begriffsbestimmung (Nomenklatur):

Daß es eine so verschiedenartige Einteilung der Zirrhosen gibt, ist zunächst gut verständlich, da es ja den einzelnen Autoren bezw. Arbeitsgruppen überlassen bleibt, eine Trennung nach den verschiedensten Gesichtspunkten vorzunehmen, so z.B. nach makroskopischen oder mikroskopischen, d.h. nach der Art der fein- oder grobmorphologischen Veränderungen, nach der Ätiologie des vorliegenden Leberleidens oder aus rein klinisch funktionellem Blickwinkel. Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und zu unzähligen Wiederholungen bezw. Überschneidungen führen, wenn hier versucht werden sollte, eine möglichst umfassende Aufzählung der von den einzelnen Autoren gegebenen Zirrhoseeinteilungen zu bringen. Aus diesem Grunde sollen als Beispiel aus dem angloamerikanischen Schrifttum nur die Einteilung von Popper und Schaffner (160), aus der deutschsprachigen Literatur nur die von Kalk (87) wiedergegeben werden. Popper und Schaffner sprechen von

a) der Postkollaps- oder postnekrotischen Zirrhose,
b) der septalen Zirrhose (nach Markoff und Kaiser (132) = portale oder Laennec'sche oder atrophische Zirrhose),
c) der pericholangiolären Fibrose = Pseudozirrhose = biliäre Zirrhose.

Zu a): Diese postnekrotische Zirrhose entspricht im deutschen Schrifttum der grobknotigen Narbenleber oder Kartoffelleber nach Kalk (88). Diese Form der "Leberzirrhose" ist die Folge einer schweren toxischen oder entzündlichen Schädigung der Leber und ist mit der echten Zirrhose weder nach dem klinischen noch dem makroskopischen bezw. mikroskopischen Bild noch nach Entwicklungsgeschwindigkeit bzw. Genese identisch. Die Narbenleber beginnt meist im Läppchenzentrum, wobei es bei der akuten Lebernekrose in kurzer Zeit zur Zerstörung großer Parenchymanteile kommt. Dann vollzieht sich neben der Narbenbildung eine Regeneration der Leberzellen, die vom

erhaltenen Parenchym ausgeht. Der Prozeß neigt nach einer gewissen Zeit zum Abschluß. Die Zirrhose beginnt dagegen schleichend in der Läppchenperipherie mit dem Einbruch von Rundzellen, Fibrozyten und Fibroblasten in das Parenchym. Sekundär gehen Leberzellen zugrunde. Der fortschreitende Prozeß führt zu einem Umbau der normalen Leberstruktur durch Läppchenzerschneidung und Unterteilung. Eine Regeneration setzt auch hier ein, aber wesentlich geringer als bei der Narbenleber nach akuter Lebernekrose, (Kalk und Wildhirt (94)). In manchen Fällen kommt es mit dem Fortschreiten der geschilderten Vorgänge zum totalen Zusammenbruch der Leberfunktion. Ein ausführlicheres Eingehen auf die Narbenleber erübrigt sich hier, da sie im Zusammenhang mit der primär biliären Zirrhose nicht weiter interessiert.

Synonyma:

1.) Groblobuläre Zirrhose nach Klemperer (102)
2.) Toxisches Adenom oder toxische Zirrhose nach Mallory (129)
3.) Abgeheilte akute Atrophie nach Goodpasture (65)
4.) Postnekrotische Zirrhose nach Karsner (101)
5.) Postnekrotische Vernarbung nach Himsworth (79)
6.) Marchands Zirrhose bezw. multiple knotige Hyperplasie (130)
7.) Multilobuläre Zirrhose von Sabourin (174)
8.) Postdystrophische Schrumpfleber von Nagayo (150)

Zu b): Die septale Zirrhose ist gekennzeichnet durch eine Bildung von Bindegewebe ohne vorangehende massive Leberzellnekrose. Die Fibrose beginnt in den periportalen Feldern und dringt dann zungen- oder septenformig in die Läppchen vor, um sich dort gegebenenfalls mit zentralen Bindegewebsinseln zu vereinigen. Der Anstoß für den geschilderten Vorgang wird nach Meinung von Popper und Schaffner (160) durch verschiedene Entzündungsvorgänge in den Glisson'schen Dreiecken gegeben. Reizauslösend für

diese Bindegewebsneubildung können u.a. die Eisenablagerungen der Siderophilie, eine Cholangitis bezw. eine kardiale Stauung, wirken. Eine periphere Bindegewebsentstehung läßt sich nach den genannten Autoren auch bei der chronischen Virushepatitis, eine zentrale Form bei der kardialen Stauung, nachweisen. Schließlich gehört auch in diese Gruppe die Fettzirrhose.

Zu c): Die 3. Gruppe, d.h. die biliären Zirrhosen, sind in unserem Zusammenhang am wichtigsten. Der Name "biliär" sagt nur, daß bei dieser Krankheitsform das Gallengangssystem beteiligt ist, ohne jedoch auf ätiologische oder morphologische Einzelheiten einzugehen.

Nach dieser kurzen Erwähnung und Erläuterung der von Popper und Schaffner empfohlenen Einteilung der Zirrhosen, - im folgenden wird noch ausführlich auf die verschiedenen Formen der biliären Zirrhosen einzugehen sein - werden wir im folgenden Teil dieser Arbeit nur noch die Kalk'sche Unterteilung der Leberzirrhosen gebrauchen, die versucht, dem klinischen Bild und dem anatomischen Befund gerecht zu werden. Kalk nennt folgende Formen: (87)

A) Die klassische Zirrhose (Laennec), die sowohl die posthepatitische wie die toxische Zirrhose, z.B. bei chronischem Alkoholismus umfaßt.

B) Die von den Gallengängen ausgehenden biliären Zirrhosen.
   I. Die cholangitische Zirrhose.
   II. Die cholostatischen Zirrhosen.
   a. Eine primär cholostatische oder biliäre Zirrhose durch intrahepatische Cholostase.
   b. Eine sekundäre cholostatische oder biliäre Zirrhose durch extrahepatische Cholostase.

C) Die Speicherungszirrhosen.

D) Mischformen von Zirrhosen und Narbenleber.

Die biliären Zirrhosen unterscheiden sich von der klassischen Zirrhose durch eine stärkere Gallenfarbstoffablagerung

in den Leberzellen und den Gallengängen sowie klinisch oft durch einen mehr hervortretenden Ikterus und eine Verschlußsymtomatik. Anfänglich ist bei diesen Formen das Leberparenchym weniger stark geschädigt, was sich in verhältnismäßig lange negativ bleibenden Leberfunktionsproben widerspiegelt.

Die cholangitische Zirrhose entsteht, was der Name schon besagt, auf dem Boden einer chronischen Chclangitis. Nach Lauda (112) führen mit der Zeit alle chronischen Cholangitiden zu einer Fibrose, die aber zunächst noch nicht als Zirrhose angesprochen werden kann. Nicht unerwähnt bleiben sollte in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, daß in der Mehrzahl der Fälle jede chronische Cholangitis zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten sekundären Schädigung des Leberparenchyms führt, d.h. die Cholangitis wird zu einer sogenannten Cholangiohepatitis (Markoff (131)). Auf dem Boden dieser zunächst besonders periportal sich ausbildenden cholangitischen Fibrose kann dann durch ein Weiterschwelen des Prozesses oder durch Rezidive eine cholangitische Zirrhose entstehen. Wesentlich für deren Ausbildung sind aber ein Entzündungsprozeß in den Gallenwegen - wobei zunächst keine Aussage darüber gemacht werden soll, welche Abschnitte des Gallengangssystems befallen sind - und eine Stauung durch eine Abflußstörung im Bereich der Gallengänge. (Franke und Schröder (55), Kalk und Wildhirt (95), Selberg (185)). Nach Lauda (112) besteht jedoch in der Beurteilung der Frage Entzündung - Cholostase - biliäre Zirrhose noch keine einheitliche Meinung darüber, ob schon auf dem Boden einer Cholostase allein eine biliäre Zirrhose entstehen kann. In vielen Fällen ist es sicherlich gar nicht möglich, hier eine Klärung herbeizuführen, da Entzündung und Cholostase oft so eng miteinander verknüpft und als Ursache und Folge nicht mehr voneinander zu trennen sind. Durch das Symptom Gallestauung ist die cholangitische Zirrhose verwandt mit der rein cholostatischen, die allein durch eine Cholostase, und zwar eine langanhaltende Behinderung des Gallenabflusses zustande kommt. Nach dem Sitz

dieser Gallestauung unterscheidet Kalk eine extrahepatische von einer intrahepatischen Form. Die extrahepatische cholostatische Zirrhose,auch sekundär biliäre oder sekundär cholostatische Zirrhose genannt, entsteht durch eine über einen längeren Zeitabschnitt bestehende Gallestauung. Sie wird hervorgerufen durch

1. Steinverschluß,
2. Erkrankungen der Papillen- und Sphinktergegend (primäre und sekundäre Papillenstenose, benigner oder maligner Papillentumor),
3. Narben, Strikturen, Unterbindungen, schrumpfende Entzündung der Umgebung (Perivisceritis subhepatica),
4. Druckwirkung (Pankreatitis, Pankreastumoren, Tumoren der Leberpforte),
5. Angeborene Bildungsanomalien, z.B. Gallengangsatresien.

Von dieser Form der Zirrhose bestehen enge Beziehungen zur cholangitischen Zirrhose, so daß hier Mischformen häufig sind. Die Prognose dieser extrahepatischen cholostatischen Zirrhose ist weitgehend von dem Grundleiden abhängig, d.h. von der Möglichkeit, das für die Stauung verantwortliche Hindernis zu beseitigen. (Markoff und Kaiser (132), Meythaler und Haggenmiller (139)).

Wie schwierig es in vielen Fällen ist, gerade diese extrahepatische Form der biliären Zirrhose von der primär biliären Zirrhose klinisch zu trennen, zeigt die Forderung aller Autoren, die sich mit diesem Krankheitsbild auseinandergesetzt haben, bei jeder cholostatischen Zirrhose eine Probelaparotomie zur Sicherung der Diagnose bezw. zum Ausschluß eines extrahepatisch gelegenen Galleabflußhindernisses durchführen zu lassen (u.a. Fahrländer (49), Friedli (56), Hoffbauer (80), Kalk und Wildhirt (94), Kallai und Cerlek (99), Kühn, Müller und Pfister (108), Sherlock (187)).

Um die differential-diagnostischen Schwierigkeiten in der Gruppe der chronisch biliären Erkrankungen aufzuzeigen,

geben wir hier eine weitere Tabelle von Popper und Schaffner über die verschiedenen Formen der biliären Fibrose bezw. Zirrhose wieder. Die Autoren unterscheiden (160)

1.) Die chronisch biliäre Hepatitis als Folge eines extrahepatischen Verschlusses (häufiges Vorkommen),
2.) Die chronisch biliäre Hepatitis als Folge einer extrahepatischen Atresie (seltenes Vorkommen),
3.) Die chronisch biliäre Hepatitis als Folge einer intrahepatischen Atresie (sehr selten),
4.) Die sekundäre biliäre Zirrhose als Folge einer infizierten biliären Hepatitis (gewöhnlichste Form),
5.) Die cholangiolitische Zirrhose (seltenes Vorkommen),
6.) Die cholangiolitische Zirrhose mit Xanthomen (seltenes Vorkommen),
7.) Die fibroxanthomatöse Zirrhose nach Mac Mahon (sehr selten) (122).

Zu 1.), 2.) und 3.): Als chronisch biliäre Hepatitis oder biliäre Fibrose wird das chronische Stadium und damit der Folgezustand einer Cholostase mit sekundärer mesenchymaler Reaktion bezeichnet.

Synonyma:

a) Cholostatische Zirrhose (Rössle (171))
b) Verschlußzirrhose (Mac Mahon und Mallory (123))
c) Biliäre Zirrhose (Karsner (101), Moschcowitz (144)).

Bei Kindern kommt die chronisch biliäre Hepatitis vor als Folge einer intra- oder extrahepatischen Gallengangsatresie. Das Vorkommen ist im Vergleich zum Erwachsenen sehr viel seltener.

Zu 4.): Auf dem Boden einer Gallenabflußbehinderung kommt es leicht zu bakteriellen Infektionen, d.h. aus einer biliären Hepatitis entsteht eine infizierte biliäre Hepatitis,

die bei längerem Verlauf in eine sekundär biliäre Zirrhose übergehen kann - im Kalk'schen Schema wäre diese Form der cholangitischen Zirrhose gleichzusetzen.

Synonyma:

a.) Cholangitische Zirrhose nach Rössle (171),
b.) Cholangitisch biliäre Zirrhose nach Ricketts, Kirsner und Palmer (167),
c.) Sekundär biliäre Zirrhose nach Ahrens, Payne, Kunkel, Eisenmenger und Blondheim (6),
d.) Infizierte Verschlußzirrhose nach Mac Mahon (121),
e.) Infizierte biliäre Zirrhose nach Moschcowitz (144).

Zu 5.) und 6.): Die cholangiolitische Zirrhose (Rössle (171); Watson und Hoffbauer (211); = Klemperer: chronisch obliterierende Cholangitis (102); = Mac Mahon und Thannhauser: Pericholangiolitische biliäre Zirrhose (124)) ist identisch mit der primär biliären Zirrhose (Ahrens, Payne und Mitarbeiter (6)) oder - wie sie nach Kalk (87) auch benannt wird, mit der intrahepatischen bezw. primär cholostatischen Zirrhose. Die biliär xanthomatöse Zirrhose (Mac Mahon und Thannhauser (124), Thannhauser und Magendantz (204)) - nach Kalk eine Sonderform der primär biliären Zirrhose - entspricht der cholangiolitischen Zirrhose mit Xanthomen.

Zu 7.): Diese von Mac Mahon beschriebene Form einer biliären Zirrhose ist sehr selten und wird nur bei Kleinkindern beobachtet. Es handelt sich bei dem Krankheitsbild um ein Mitbefallensein der Leber im Rahmen einer Systemerkrankung der Hand-Schüller-Christian-Gruppe mit Lipoidspeicherung in der Leber und mäßiger Gallestauung. Im Frühstadium dieser Krankheit ist die Leber noch unbeteiligt, erst im weiteren Verlauf werden die intrahepatischen Gallenwege, die Periportalfelder und das Leberparenchym befallen, wobei sich das Bild einer biliären Hypercholesterinämie einstellt.

Allein die Aufzählung dieser verschiedenen biliären Lebererkrankungen kann schon andeuten, wie schwer bezw. oft sogar unmöglich es ist, allein klinisch die Diagnose einer primär biliären Zirrhose zu stellen. Um das Gesagte zu unterstreichen, werden deshalb später aus dem Krankengut der Kasseler Klinik nicht nur Fälle mit dem Vollbild der primär biliären Zirrhose kasuistisch erwähnt, sondern auch atypische Krankheitsverläufe aufgeführt. Außerdem verzichten wir bewußt nicht auf eine Wiedergabe der wesentlichsten histologischen Befunde und der vorhandenen Operationsberichte, da nur so - unserer Meinung nach - das hier zu besprechende Krankheitsbild klar und umfaßend dargestellt werden kann.

Im folgenden soll zunächst ein zusammenhängender Überblick über die primär biliäre Zirrhose gegeben werden, so wie sie sich uns durch die Beobachtung unserer Patienten und die Auswertung zahlreicher Publikationen darstellt. (Ahrens und Mitarbeiter (6); Hoffbauer (81); Kühn und Mitarbeiter (109); Lauda (112); Mac Mahon und Thannhauser (124); Ricketts und Wissler (168); Sherlock (187); Thannhauser und Magendantz (204); Dauphinee und Sinclair (36).

III Überblick und Auswertung des klinischen Krankengutes:

III$_1$ Geschichtlicher und Literaturüberblick:

Schon seit der Mitte des letzten Jahrhunderts berichten vereinzelte Arbeiten über ein gemeinsames Vorkommen von xanthomatösen Hautveränderungen und Ikterus, ohne daß zunächst eine einheitliche Meinung über die Art der vorliegenden Beziehungen existierte. (Addison und Gull (1); Chambard (29); Kaposi (100)). So wurde von Smith (194) und Fagge (48) an eine besondere Ikterusform, an eine Pigmentzirrhose gedacht und die Xanthomatose bei Patienten mit chronisch biliärer Obstruktion als Folge der prolongierten Cholämie angesehen. Während Polyak (158) ein Zusammenhängen von Ikterus und Xanthomen für weniger wahrscheinlich hielt als eine Verbindung

zwischen xanthomatösen Hautveränderungen und Leberschäden, insbesondere Zirrhosen, lehnte Kaposi (100) nur zunächst engere Beziehungen zwischen Gelbsucht und Xanthomatose ab, sah dann aber das Auftreten von Ikterus, Albuminurie und Glykosurie bei Xanthomatose als Ausdruck einer Schädigung von Leber, Niere und Pankreas durch xanthomatöse Infiltrationen an. Hardaway (70), Török (206) und Chambard (29) waren wiederum der Meinung, daß eine xanthomatöse Diathese für das Auftreten dieser Lipoidstoffwechselstörung verantwortlich zu machen sei, daß aber lokalen Faktoren oder Lebererkrankungen mit stärkerer Lipämie eine weitere Bedeutung zukomme. Futcher (59) sah in toxischen bei Gelbsucht im Blut kreisenden Substanzen die eigentliche Ursache für die Entwicklung der Xanthome.

Außer den Arbeiten von Hanot (69) und Chvostek (31), auf die wir später näher eingehen wollen, liegen aus der damaligen Zeit Veröffentlichungen über eine xanthomatöse biliäre Zirrhose von Murchison (148), Fagge (48), Smith (194), Pinkus und Pick (157) und von Posner (163) vor, während Pye-Smith (164), Moxon (147), Legg (114), Chadwick (28), Weber (212) und andere über das Auftreten von Xanthomen bei sekundär biliärer Zirrhose bezw. ganz allgemein bei extrahepatischen Gallengangsstauungen berichtet haben.

Hanot beschrieb 1876 zum ersten Mal an Hand einiger Fälle durch seine im folgenden auszugsweise wiedergegebene Thèse de Paris: "Sur une forme de cirrhose hypertrophique" où "sclérose hypertrophique du foie avec ictère chronique" das Bild einer primär biliären Zirrhose: ".... Sclérose extralobulaire très accusée et sans tendance à la rétraction du tissu conjonctif de nouvelle formation, souvent aussi sclérose intralobulaire; développement anormal et catarrhe chronique des canaliculés biliares. C'est une affection qui s'accuse surtout par un ictère chronique dû l'oblitération des canalicules biliares et par une hypertrophie considérable du foie, sans l'ascite ni le développement anormal des veines souscutanées abdominales, qu'on observe dans la cirrhose

classique. Le plus souvent cette affection a une marche lente et elle peut durer plusieurs années, sans altérer profundément la nutrition; le plus souvent aussi elle se termine par le syndrome designé sous le nom d'ictère grave."

Die Tatsache aber, daß Hanot auf Grund fehlender differentialdiagnostischer Möglichkeiten und in dem Bemühen sein neu beschriebenes Krankheitsbild durch scheinbar gleichartige Fälle aus der Literatur zu stützen, auch Fälle von Leberlues und sekundär biliärer Zirrhose der primär biliären Zirrhose zurechnete, minderte für spätere Beobachter zunächst stark den Wert seiner Publikationen. Jahrzehnte lang herrschte deshalb um den Begriff der hypertrophischen Leberzirrhose hinsichtlich Definition und Anerkennung nicht nur Unklarheit, sondern die Hanot'sche Zirrhose wurde zeitweise, so auch von Eppinger (45) als nicht existent abgelehnt. Eppinger vertrat in diesem Zusammenhang die Meinung, daß Hanot nur deshalb eine hypertrophische Zirrhose beschrieben habe, weil man mittlerweile Zustände kenne, bei denen über einen längeren Zeitraum eine Vergrößerung und Verhärtung der Leber vorhanden sei und bei denen trotz Bindegewebsvermehrung keine Verkleinerung des Organes, d.h. keine Zirrhose im Sinne Laennec's auftrete; im übrigen umfasse das von Hanot beschriebene Krankheitsbild verschiedene mit Milzvergrößerung und Ikterus einhergehende Prozesse. Die Ansichten über den Begriff hypertrophische Zirrhose waren so geteilt, daß einige Autoren nur die Hanot'sche Zirrhose als typischen Vertreter ansahen, andere aber alle Zirrhosen berücksichtigt wissen wollten, deren Gewicht 1500 gr. überschritt. Rössle wünschte im Rahmen der hypertrophischen Zirrhose eine vierfache Unterteilung in

1. hypertrophische Zirrhose vom Aussehen der Laennec'schen Zirrhose,
2. Fettzirrhose,
3. biliäre Zirrhose,
4. haematoangiotoxische Zirrhose,

wobei wiederum Eppinger das Vorkommen einer biliären intra- oder extrahepatischen cholostatischen Zirrhose ablehnte. In einer abschließenden Stellungnahme zu dieser Frage, mit der er das Problem der hypertrophischen Zirrhose am treffendsten zu kennzeichnen glaubt, zitiert Eppinger: ....."wenn ich nicht irrgehe, wird der Begriff Hanot'sche Zirrhose auch vom histologischen Standpunkt so atrophisch, daß er bald verschwinden wird, und er wird klinisch nur noch honoris causa für Hanot aufrecht zu erhalten sein..."

Chvostek kam 1911 auf Grund eigener Beobachtung bei einem Fall mit xanthomatöser biliärer Zirrhose und durch Literaturstudien zu der Überzeugung, daß bislang jeder Beweis für das Auftreten von Xanthomen in der Leber und für deren ursächliche Bedeutung bei der Ikterusentstehung fehle. Das Zustandekommen von xanthomatösen Hautveränderungen bei Erkrankungen der Leber war seiner Meinung nach gleichermaßen an eine Funktionsstörung dieses Organes, die zu einer Störung im Fettstoffwechsel und wahrscheinlich zur Cholesterinämie führte und an eine Fehlsteuerung des Nervus sympathicus gebunden. Erstmalig wurde vom gleichen Autor in einer genauen Wiedergabe eines histologischen Befundes das Auftreten von großen Zellen mit schaumig-wabig aufgelockertem Protoplasma erwähnt und gleichzeitig die Vermutung geäußert, daß diese Zellen als Abkömmlinge von Endothel- oder Kupferschen Stern-Zellen mit enger Beziehung zu den Xanthomzellen, rein mechanisch durch Kompression die Ausbildung von kapillaren Gallengangserweiterungen und Gallenthromben verursachten.

Obwohl man über das Auftreten von Hautxanthomen bei chronischer Gelbsucht auch nach den ersten Veröffentlichungen immer wieder berichtet hatte, faßten erst 1938 Thannhauser und Magendantz (204) und Thannhauser (202) die verschiedenen klinischen Symptome zu einem eigenen klar definierten Krankheitsbild zusammen und berichteten im Rahmen der Arbeit:

..."the different clinical groups of xanthomatous diseases" über die xanthomatöse biliäre Zirrhose als Sonderform der primär essentiellen Xanthomatose vom hypercholesterinamischen Typ. Dabei vertraten sie - wir werden im folgenden einen Teil des Originaltextes wiedergeben - im Gegensatz zu früheren Beobachtungen - Chvostek - wieder die Meinung, daß in den Gallengängen nachweisbare xanthomatöse Ablagerungen, deren Entwicklung sie als Ausdruck einer mit Hypercholesterinämie einhergehenden Systemerkrankung ansahen, für die Ausbildung des klinischen Syndroms der xanthomatösen biliären Zirrhose verantwortlich zu machen sind. Wir zitieren hierzu wörtlich: ...."we believe that the xanthomatous changes on the walls of the larger bile ducts which are observed in almost all reported autopsies and which give rise to the thickening as well to the partial obstruction and dilatation of the bile ducts through the formation of xanthomatous scar tissue, are the cause of this peculiar biliary cirrhosis .... The name "Xanthomatous biliary cirrhosis" with xanthomatous of the bile ducts may therefore be ascribed to this form of cirrhosis. In naming this form of cirrhosis we would like to say that xanthomatous biliary cirrhosis is only one of the features of a systemic and usually hereditary disease which may involve different organs and produce different clinical pictures. The former conception that the cause of the development of xanthomata is due to biliary cirrhosis and jaundice resulting from obstruction of the common bile duct by stones, inflammatory changes or tumor, does not meet with the fact and our clinical experience...."

Nach dieser ersten Arbeit von Thannhauser und Magendantz berichten dann auch andere Autoren über das gleiche Krankheitsbild - (Comfort und Mitarbeiter (32); Eustermann und Montgomery (47); Hoffbauer und Mitarbeiter (82); Gebhardt (60)) - aber erst 1949 berichtigen Mac Mahon und Thannhauser (124) auf Grund der Tatsache, daß sie bei eigenen

Fällen nie xanthomatöse Ablagerungen in den Gallenwegen nachweisen konnten, die bislang geltende Lehrmeinung und unterstützen die inzwischen von Thannhauser (Thannhauser und Schmidt (205), Thannhauser (203)) geäußerte, zunächst aber durchaus hypothetische Ansicht, daß eine gesteigerte Bildung der in Frage kommenden Lipoproteine in der Leber neben einer intrahepatischen Abflußbehinderung in der Pathogenese der xanthomatösen biliären Zirrhose von ausschlaggebender Bedeutung sei.

Ahrens (6) und seine Mitarbeiter sind die eigentlichen Wiederentdecker der hypertrophischen Zirrhose, auch wenn ihnen nicht bewußt war, daß sie damit die Hanot'sche Zirrhose neu beschrieben hatten. In einer umfangreichen Arbeit über Klinik, Pathogenese und Therapie der hypertrophischen primär biliären Zirrhose führten sie außerdem den Nachweis, daß die xanthomatöse biliäre Zirrhose kein eigenes Krankheitsbild, sondern nur das xanthomatöse Stadium der primär biliären Zirrhose darstellt. Lauda (112) stellte schließlich drei Jahre später in seinem Referat "Die cholangitischen Cirrhosen" bei der deutschen Verdauungs- und Stoffwechseltagung 1953 fest, daß Hanot wenigstens in der Mehrzahl seiner Fälle primär biliäre Zirrhosen vor sich hatte und verhalf damit der Hanot'schen Zirrhose zur endgültigen Anerkennung in der deutschen Literatur.

III_2 Klinik: Die primär biliäre Zirrhose:

a) Klinisches Bild und Verlauf in seiner Gesamtheit:

Die primär biliäre Zirrhose zeigt einen schleichenden wenig akuten und uncharakteristischen Beginn. Wenn auch ein bevorzugtes Auftreten bei Frauen im mittleren Lebensalter festzustellen ist, so wird jedoch nicht, wie zunächst vermutet wurde, nur das weibliche Geschlecht befallen. Klare Beziehungen zu Regelblutungen, Schwangerschaft oder Menopause konnten bisher nicht nachgewiesen werden, ein

familiäres Vorkommen fehlt sicherlich (Ahrens und Mitarbeiter (6), Ricketts und Wissler (168), Mac Mahon und Thannhauser (124). Sehr oft beginnt die Krankheit mit Pruritus oder Ikterus, in anderen Fällen wird vom Patienten mehr über allgemeine Beschwerden, wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Unverträglichkeit von Speisen, Durchfälle oder ähnliche Magen- und Darmerscheinungen geklagt.

Der quälende und therapieresistente Juckreiz, der zu den wesentlichsten Symptomen des Krankheitsbildes gehört, veranlaßt anfänglich häufig den Kranken, einen Dermatologen aufzusuchen, da zunächst jeder Hinweis auf eine Lebererkrankung fehlen kann. Kennzeichnend ist weiterhin ein in seiner Intensität wechselnder Ikterus vom Verschlußtyp, der oft als Frühsymptom auftritt, in anderen Fällen aber erst im Verlauf der Erkrankung deutlich wird. Die Gelbsucht verläuft meist mittelschwer. Während ein anikterisches Krankheitsgeschehen sehr selten ist, kommen Fälle mit geringem oder schwerstem Ikterus etwas häufiger vor. Gallenkoliken, Fieber oder Schüttelfrost treten bei der primär biliären Zirrhose nicht oder nur selten auf, das Allgemeinbefinden der Kranken bleibt oft über Jahre relativ gut.

Während die Leber in allen Krankheitsstadien und -fällen deutlich vergrößert ist, kann eine Milzvergrößerung nicht mit der gleichen Häufigkeit festgestellt werden. Laparoskopisch unterscheidet sich die Leber deutlich in ihrem Aussehen von der Laennec'schen Zirrhose. Sie ist groß, fast immer glatt an ihrer Oberfläche und von grüner, oder mehr grau-braun-grüner Farbe. Gelegentlich zeigt sich bei sonst normaler Leberfarbe als Ausdruck einer intrahepatischen Cholostase aber nur eine geringe Grünfleckung bei laparoskopischer Nahbetrachtung. Fälle, die makroskopisch jede Grünkomponente vermissen lassen, kommen sehr selten vor.

Histologisch fällt eine starke Ablagerung von Gallenfarbstoffen zum Teil in den Leberzellen, zum Teil in Form von Gallenzylindern in den Gallenkapülaren auf. Von mehr oder

weniger stark infiltrierten Periportalfeldern ausgehend, kommt es mit fortschreitendem Krankheitsprozeß zur periportalen und periazinösen Bindegewebsvermehrung. Die Grenzplatten zum Parenchym hin werden zerstört. Die scharfe Trennung zwischen Leberläppchen und Umgebung gerät in Wegfall, später werden an den Randbezirken der Azini einzelne Leberzellen bezw. Leberzellgruppen aus ihrem Verband herausgerissen und gehen zugrunde. Auffallend ist dabei, daß der eigentliche Leberaufbau lange erhalten bleibt und daß alle Zeichen einer Regeneration bei der primär biliären Zirrhose fehlen, zumindest im Vergleich zur klassischen Zirrhose nur schwach ausgebildet sind.

Häufig findet man bei den Patienten eine intensive Pigmentierung der Haut, nicht aber der Schleimhäute. Sie beruht auf einem vermehrten Melaningehalt und hat zu Verwechslungen mit der Haemochromatose und dem Morbus Addison geführt. Relativ häufig kommt es zum Auftreten von Xanthelasmen und Xanthomen. Auf Grund dieser Hautveränderungen wurde zunächst eine strenge Trennung zwischen primärer und xanthomatöser biliärer Zirrhose durchgeführt. Später konnte aber gezeigt werden, daß die sogenannte "xanthomatöse biliäre Zirrhose" nur ein bestimmtes Stadium der eigentlichen Krankheit darstellt, das sich dann entwickelt, wenn die Lipoide im Blut einen bestimmten Grenzwert überschreiten. Das Serum ist optisch klar, die Neutralfette sind nicht wesentlich vermehrt, am stärksten erhöht sind die Serumphosphatide, weniger das Serumcholesterin.

Neben den erwähnten und besonders charakteristischen Symptomen runden weniger typische oder seltener auftretende Krankheitszeichen sowie charakteristische Laborbefunde das Krankheitsbild der primär biliären Zirrhose ab. Der Urin ist meist dunkel, der Stuhl hell, aber nicht völlig acholisch. Eine Vermehrung des Fettgehaltes im Stuhl, eine verminderte Fettresorption kommen vor. Im Blut findet sich häufig eine mäßige Anämie bei normalem Differentialblutbild und physiologischer Leukozytenzahl. Veränderungen am Skelettsystem kommen

besonders nach längerem Krankheitsverlauf vor. Geringe Knochenschmerzen als Folge einer Osteoporose sind ebenso beschrieben wie schwerste Skelettdestruktionen mit Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern. Im Gegensatz zu anderen Zirrhosen kommen Leberhautzeichen, wie Spidernaevi oder Palmarerythem, bei der primär biliären Zirrhose nur sehr selten vor. Im Gegensatz zur sekundär biliären Zirrhose fehlen bei der primär biliären Zirrhose immer Gallenabflußstörungen im Bereich der extrahepatischen Gallenwege (Froehlich und Buyssens (57), Girard und Mitarbeiter (63), Dupuy und Mitarbeiter (40)).

Die Leberfunktionsproben zeigen, wie schon erwähnt, das Bild einer Gelbsucht mit Verschlußsyndrom. Die Transaminasen und andere Serumenzyme, der Eisenspiegel und die Galaktoseprobe liegen im Normbereich oder sind nur geringgradig verändert. Die Flockungs- und Trübungsreaktionen zeigen ebenfalls über lange Zeit, oft über Jahre, normale Werte. Die Elektrophorese läßt erst mit zunehmender Krankheitsdauer neben einer Albuminverminderung eine Erhöhung der Beta- und Gammaglobuline erkennen.

Auch in ihrem Verlauf unterscheidet sich diese Krankheit wesentlich von anderen Zirrhoseformen. Sie besteht über Jahre, ohne daß zunächst entscheidende Veränderungen im klinischen oder laparoskopischen Bild bezw. in den Leberfunktionsproben auftreten, wenn man von vorübergehenden und immer wieder vorkommenden Ikterusschüben absieht. Wenn überhaupt, dann kommt es erst sehr spät zu einer portalen Hypertension mit den damit gekoppelten Erscheinungen.

Das therapeutisch kaum, sicherlich aber nicht spezifisch und entscheidend beeinflußbare Krankheitsbild führt nach Jahren unaufhaltsam zum Tode, wobei das Koma hepaticum mit oder ohne Oesophagusvarizenblutungen an erster Stelle der Todesursache genannt werden muß.

b) Krankheitsbeginn und Frühsymptome:

Bei dem so wenig akuten und oft uncharakteristisch schleichenden Beginn der Krankheit ist es vielfach unmöglich, vom Patienten eine genaue zeitliche Angabe über das Auftreten der ersten Krankheitszeichen zu erhalten (Hoffbauer (80)). In der Mehrzahl der Fälle tritt zunächst ein generalisierter Juckreiz oder eine Gelbsucht auf, wesentlich seltener wird zuerst über Inappetenz, Unverträglichkeit von Speisen, gehäufte Stuhlentleerungen, Gewichtsverlust, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Oberbauchschmerzen, xanthomatöse Hautveränderungen, eine intensive Pigmentierung der Haut oder andere Beschwerden berichtet oder geklagt.

Unter 42 Patienten von Sherlock (187) trat in 20 Fällen zunächst Pruritus, bei 14 zuerst ein Ikterus und bei 6 weiteren Fällen gleichzeitig Juckreiz und Gelbsucht auf. Ahrens und Mitarbeiter (6) fand unter 17 Fällen achtmal Juckreiz, viermal Gelbsucht, zweimal Anorexie, zweimal Diarrhoe und einmal Oberbauchschmerzen als erstes Krankheitszeichen, was insofern mit unserem Krankengut übereinstimmt, als auch da der Pruritus in der Häufigkeit des ersten Auftretens vor der Gelbsucht stand. Gelegentlich können aber Monate (Magyar und Molnar (120)), ja Jahre vergehen, bis nach dem ersten Kardinalsymptom der primär biliären Zirrhose das zweite in Form von Juckreiz oder Gelbsucht in Erscheinung tritt (Ahrens und Mitarbeiter (6) Sherlock (187). Xanthomatöse Hautveränderungen wurden bei der Erstuntersuchung von Hoffbauer (81) nur bei 5 von 25 Patienten gefunden, gleichzeitig bestand aber bei allen eine Lebervergrößerung und bei 19 von 21 Erkrankten eine Splenomegalie. Während Fieber bezw. Schüttelfrost bei dieser Zirrhoseform im Gegensatz zur sekundären biliären Zirrhose nur sehr selten, als Frühsymptom praktisch nie beobachtet werden (Sherlock (188), Markoff und Kaiser (132), können dumpfe, nicht kolikartige Oberbauchschmerzen vereinzelt schon bei Krankheitsbeginn auftreten.

c) Geschlecht und Alter:

Das immer wieder bestätigte bevorzugte Auftreten der primär biliären Zirrhose beim weiblichen Geschlecht spiegelt sich auch in unserem Krankengut bezw. bei der Auswertung von 137 Fällen aus der Literatur wider, wobei 116 Frauen nur 21 Männer gegenüberstehen. Die ursprünglich von Mac Mahon und Thannhauser (124) geäußerte Vermutung, daß nur Frauen an einer primären intrahepatischen Zirrhose erkranken, während bei Männern eine Haemochromatose vorliege, konnte inzwischen widerlegt werden. (Frank und Ergani (54)). Ob der Tatsache eine besondere Bedeutung zukommt, daß Ahrens und Mitarbeiter (6) unter seinen 17 Fällen 7 jüdische weibliche Patienten fand und Sherlock (187) 7 Jüdinnen unter seinen 36 Erkrankten Frauen beobachtete, ist bisher noch ungewiß, möglicherweise ist sie nur die Folge des zahlenmäßig großen jüdischen Bevölkerungsanteiles im Arbeitsbereich der genannten Autoren. Die primär biliäre Zirrhose kommt in fast jedem Alter vor. Erkrankungen vor dem 20. Lebensjahr wurden von Ricketts und Wissler (168), Kallai und Cerleck (99) sowie Hoffbauer (81) beschrieben, während Ahrens und Mitarbeiter (6), Froehlich und Mitarbeiter (58), del Fiugo (52) und wir die Erkrankung bei über 65-jährigen Patienten beobachten konnten. Wertet man die Fälle aus, von denen genaue Unterlagen über das Alter der Patienten existieren, so findet man bei Frauen ein besonders häufiges Auftreten dieser Krankheit zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr mit einer geringeren Morbidität jüngerer und älterer Patientinnen. Stellt man dieses Ergebnis dem nichtausgewerteten Krankengut von Sherlock bezw. Hoffbauer gegenüber, so decken sich beide Angaben. Sherlock (187) fand unter 42 Fällen Altersschwankungen vom 30. bis zum 76. Lebensjahr, Hoffbauer (81) beobachtete den Krankheitsbeginn unter 25 Frauen nur einmal vor dem 20. Lebensjahr. Bei 5 Patienten trat die Krankheit zwischen mit 20. und 40., bei weiteren 8 zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf. 11 Frauen waren älter als 50 Jahre.

d) Leber- und Milzbefund:

Ebenso wie Lauda (112), del Fiugo (52), Ahrens und Mitarbeiter (6), Ricketts und Wissler (168) und zahlreiche andere Autoren fanden wir bei unseren Patienten mit primär intrahepatischer Zirrhose eine erhebliche Lebervergrößerung, während eine Splenomegalie nicht in allen Krankheitsphasen konstant zu beobachten war.

Diese Größe- und auch Konsistenzzunahme der Leber gehört in vielen Fällen zu den Frühsymptomen der Erkrankung, im weiteren Krankheitsverlauf ist sie aber bei allen Patienten nachzuweisen. Das Organ überragt den Rippenbogen dabei oft um Handbreite, der untere Leberrand ist dann in der Medianlinie ungefähr in Nabelhöhe palpabel.

Laparoskopisch kann man,wie bei allen biliären Zirrhosen, nur geringe Oberflächenveränderungen nachweisen; die Leber ist bis zum Endstadium der Krankheit meist glatt oder nur gering granuliert bezw. chagriniert (Kalk (87), Rössle (171)). Eine deutliche Höckerung der Leberoberfläche, wie sie von der posthepatitischen bezw. toxischen Zirrhose bekannt ist, gehört nicht zum Bild der primär biliären Zirrhose. Die intensive Grünfärbung der sekundär biliären Zirrhose ist bei der primär biliären Zirrhose nur selten und meist auch nicht in der gleichen Stärke vorhanden, so daß erstaunliche Diskrepanzen zwischen den makroskopisch nur geringen Zeichen einer Gallenstauung und der histologisch häufig feststellbaren hochgradigen Cholostase vorkommen können, d.h. trotz der teilweise doch sehr erheblichen intrahepatischen Gallenstauung zeigt die Leber gelegentlich makroskopisch sogar eine normale Farbe ohne jede Grünkomponente, während in anderen Fällen eine intensive Grünfärbung in erster Linie an eine mechanische Abflußbehinderung im Bereich der großen extrahepatischen Gallenwege denken läßt. Im laparoskopischen Bild können Unterschiede zwischen Patienten mit primär biliärer Zirrhose oder "xanthomatös biliärer Zirrhose" nicht beobachtet werden.

Die Gallenblase läßt charakteristische Änderungen vermissen. Die extrahepatischen Gallenwege sind bei der intrahepatisch bedingten cholostatischen Zirrhose immer frei durchgängig, aber auf Grund unserer Beobachtungen bei der intraoperativen Cholangiographie ebenso wie die intrahepatischen Gallengänge immer auffallend eng. Das ist unserer Meinung nach ein ausgesprochen charakteristisches Symptom dafür, daß eine intrahepatische Cholostase vorliegt und läßt gleichzeitig eine mechanische Stauung als Ursache der Ikterusentstehung sicher ausschließen. Die gelegentlich an der Leberpforte und in unmittelbarer Nachbarschaft des Choledochus u.a. von Sherlock (187) und uns beobachteten vergrößerten Lymphknoten, die histologisch eine unspezifische Hyperplasie der Retikulumzellen und zahlreiche mit Gallepigment beladene Phagozyten zeigen, können nicht als Ursache der Gallenstauung angesehen werden.

Die Milz ist, wie schon erwähnt, nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit wie die Leber vergrößert, - auch wenn beispielsweise Sherlock (187) in 80 % seiner Fälle einen palpablen Milztumor fand - außerdem läßt sie nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch beim einzelnen Patienten gelegentlich deutliche Größenschwankungen erkennen. Ahrens und Mitarbeiter (6), Lauda (112), Friedli (56), Hoffbauer (81), del Fiugo (52), Sherlock (187) und wir fanden neben einer eben tastbaren Milz teilweise auch beträchtliche Organvergrößerungen. Hoffbauer (80), Magyar und Molnar (120) haben in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit hingewiesen, daß eine splenomegale Markhemmung mit verantwortlich sein kann für die bei der primär biliären Zirrhose manchmal nachweisbare leichte Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.

e) Gelbsucht:

Bei der Aufnahmeuntersuchung fand sich bei fast allen Patienten unseres Krankengutes eine deutliche Gelbsucht mit Bilirubinwerten zwischen 1,65 und 27,2 mg.%. Im weiteren Krankheitsverlauf konnten wir zusammen mit zahlreichen

anderen Autoren einen häufigen Wechsel in der Intensität des Ikterus beobachten, so daß die erwähnten Aufnahmebefunde zum mindesten zeitweise deutlich überschritten und in einem Fall sogar Bilirubinwerte bis über 30 mg.% erreicht wurden. Der Ikterus zeigt, wenn man von seiner auf- und abschwellenden Stärke absieht, keinen typischen Verlauf. (Ahrens und Mitarbeiter (6), Mac Mahon und Thannhauser (124), Ricketts und Wissler (168), Kalk (90), Kallai und Cerlek (99), Meythaler und Heilmann (140), Markoff und Kaiser (132)). In manchen Fällen entsteht er langsam und schleichend (Magyar und Molnar (120), Dupuy und Mitarbeiter (40), um sicherlich nur in seltenen Fällen jahrelang gleiche Höhe beizubehalten, bei anderen Patienten zeigt er einen mehr plötzlichen Beginn (Ricketts und Wissler (168)). Obwohl sich in keinem Fall eine komplette anhaltende Behinderung des Gallenabflusses nachweisen läßt (Kalk (87), Ahrens und Mitarbeiter (6), del Fiugo (52)) findet man bei der primär biliären Zirrhose charakteristischerweise eine Gelbsucht vom Verschlußtyp - (Miller und Pollard (141), Kalk und Wildhirt (94), Mac Mahon und Thannhauser (124), Lauda (112), Hoffbauer (80), Martini und Dölle (136), Hurt und Wegmann (83), Sherlock (188)),- was zu der Forderung zahlreicher Autoren führt, die Diagnose einer primär biliären Zirrhose nur mit Hilfe einer Probelaparotomie und dem Nachweis freier extrahepatischer Gallenwege zu stellen, da auch bioptisch nicht immer eine sichere Entscheidung zwischen einer primären oder sekundär biliären Zirrhose zu treffen ist. (Miniconi (142), Fahrländer (49), Kalk und Wildhirt (94), Kallai und Cerlek (99), Movitt (146), Sherlock (187), del Fiugo (52)). Enge Beziehungen zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels und anderen Leberfunktionsproben konnten bisher nicht gefunden werden. Auffallend war nur ein oft über Jahre fehlendes Auftreten pathologischer Serumlabilitätsproben bei häufig sehr intensivem und anhaltendem Ikterus, auf das wir schon an anderer Stelle hingewiesen haben. Während bei der Erstuntersuchung eines Patienten ein Ikterus durchaus fehlen kann (Hoffbauer (81)) - wir selbst beobachteten solche Fälle

nicht, da jeder unserer Patienten schon jahrelang erkrankt war, bevor er zum ersten Mal von uns untersucht werden konnte - ist ein anhaltend anikterischer Verlauf dieser intrahepatisch cholostatischen Zirrhose sicherlich sehr selten. (Ahrens und Mitarbeiter (6), Kühn und Mitarbeiter (108)) Fast immer läßt sich der Ikterus sogar während des ganzen Krankheitsverlaufes nachweisen - wenn auch monatelange Perioden mit nur gering erhöhtem Bilirubinspiegel vorkommen können (Sherlock (187)) - um dann im Finalstadium mit Zusammenbruch der Leberfunktionen häufig deutlich zuzunehmen (Sherlock (187), Kallai und Cerlek (99), Spellberg und Gattas (195)).

f) Juckreiz:

Von fast allen Autoren wird der Juckreiz zu den Kardinalsymptomen, häufig auch zu den Frühsymptomen der primär biliären Zirrhose gezählt. Auch in unserem Krankengut trat er in allen Fällen auf. Er wechselt gelegentlich stark in seiner Intensität (Lauda (113), Kühn und Mitarbeiter (108), Ahrens und Mitarbeiter (6)), läßt eine Kopplung an andere Krankheitszeichen nicht erkennen, ist manchmal für den Patienten fast unerträglich und läßt ihn sogar Selbstmordgedanken äußern. Er gehört mit zu dem für diese Krankheit charakteristischen Verschlußsyndrom, ohne jedoch für die primär biliäre Zirrhose pathognomonisch zu sein und führt in vielen Fällen den Patienten erstmals zu seinem behandelnden Arzt, oft auch zum Dermatologen, der zunächst nicht nur die verschiedensten Krankheiten differentialdiagnostisch in Betracht zieht, sondern auch mit zahlreichen lokalen oder medikamentösen Maßnahmen versucht, dem Patienten zu helfen, bis schließlich zusätzlich auftretende Symptome seine Aufmerksamkeit auf eine Lebererkrankung lenken.

Als Folge des anhaltenden belästigenden und den Patienten oft am Schlaf hindernden Juckreizes findet man häufig zahlreiche, über den ganzen Körper verteilte Kratzspuren.

Der Entstehungsmechanismus bezw. die Ursache des Pruritus ist nach wie vor unbekannt (Carrié und Kühl (26)). Möglicherweise sind für sein Zustandekommen verschiedene Faktoren von Bedeutung. Kühn und Mitarbeiter (108) nehmen an, daß das Jucken und im weiteren Krankheitsverlauf auftretende papulöse Hauterscheinungen, die sich am besten in das Bild der Prurigo chronica einordnen lassen, durch eine langsam gegen endogene Stoffwechselprodukte entstehende Überempfindlichkeitsreaktion verursacht werden. Während die Untersuchungen von Roth (172), der hohe Histaminspiegel im Blut ikterischer Patienten fand, diese Vermutung unterstützen, spricht die Tatsache, daß durch Antihistaminica fast nie ein therapeutischer Erfolg zu erzielen war, gegen eine wesentliche Bedeutung einer Histaminstoffwechselstörung. Wenn auch ein fester Beweis dafür fehlt, daß die Gallensäuren oder andere Gallenbestandteile für den Juckreiz verantwortlich zu machen sind - Markoff und Kaiser (132) lehnen einen Zusammenhang zwischen Pruritus und Höhe des Gallensäurespiegels ab, auch Sherlock (187) fand nach Methyltestosteron und Noräthandrolon zwar eine Besserung der Beschwerden, aber keinen Abfall der Gallensäuren im Blut (Datta und Sherlock (35), Osborn und Mitarbeiter (153)) - so kann doch nicht geleugnet werden, daß hier bisher noch unbekannte Verbindungen zu erwarten sind, da nicht nur eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren durch T-Drainage, ebenso wie eine Senkung des Gallensäurespiegels durch den Gallensäurenaustauschharz Cholestyramin eine deutliche Abschwächung des Pruritus bewirkt (del Fiugo (52); Watson und Hoffbauer (211); Sherlock (187); eigene Beobachtung; Carey und Williams (23); Hashim und van Itallie (72)), sondern umgekehrt auch eine Verordnung von Gallensäuren zur Anregung der Cholerese eine starke Zunahme des Juckreizes herbeiführen kann (Hurt und Wegmann (83); Kühn und Mitarbeiter (108); Ricketts und Wissler (168); Wildhirt (216)). Ob und inwieweit den Untersuchungen von Arewedson und Studnitz (8), die eine Verbindung zwischen

erhöhten Serumlipiden und Schwangerschaftspruritus feststellen konnten, auch für die Erklärung des Juckreizes bei der primär biliären Zirrhose eine besondere Bedeutung zukommt, bleibt genaueren Nachprüfungen vorbehalten.

g) Pigmentanomalien:

Das Auftreten einer Melanose wird bei der primär biliären Zirrhose wesentlich häufiger als bei Zirrhosen anderer Genese beobachtet. So fanden Ahrens und Mitarbeiter (6) bei 9 von 17, Hoffbauer (81) bei 24 von 25, und Kallai und Cerlek (99) bei all ihren Patienten Pigmentanomalien. Diese, nach Lauda (112) auffallend frühzeitig einsetzende, nach Ahrens und Mitarbeiter (6) weniger zu den Frühsymptomen zählende, oft sehr deutliche Braunpigmentierung der Haut, die in ihrer Intensität keine Beziehungen zu der Stärke des Ikterus erkennen läßt und oft den Eindruck intensiver Sonnenbräune macht (Sherlock (187)) findet sich besonders häufig an den Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind (Kallai und Cerlek (99)) kann aber auch am ganzen Körper unter Freilassung der Schleimhäute vorkommen (Ricketts und Wissler (168), Friedli (56), Lauda (112)). Durch Hautbiopsie wurde in allen Fällen bei fehlender Eisenablagerung ein deutlich vermehrter Melaningehalt in der Basalzellschicht der Epidermis neben einer Hyperkeratose nachgewiesen (del Fiugo (52), Kühn und Mitarbeiter (108)). Auf Grund der Untersuchungen von Gisinger und Neumayer (62), die auch bei anderen Leberzirrhosen gelegentlich eine Vermehrung des Melanins in der Haut feststellen konnten, wurde der Beweis erbracht, daß sich die Pigmentstörungen bei den einzelnen Zirrhoseformen nur durch die Intensität und Häufigkeit des Auftretens und nicht durch die Art des eingelagerten Pigmentes unterscheiden.

Da die Ursache der Melanose ebenso wenig bekannt ist wie die eigentliche Melaninbildung, werden komplizierte chemische Reaktionen und die verschiedensten ätiologischen Faktoren dafür verantwortlich gemacht. Neben Tyrosin und seinen

Oxydationsprodukten (z.B. Dihydrooxyphenylalanin = Dopa) sowie der Tyrosinase (= Dopaoxydase = Monophenoloxydase) soll bei der Melaninbildung Sulfhydrilgruppen enthaltenden Verbindungen eine besondere Bedeutung zukommen, da sie den in dem Fermentkomplex vorhandenen Kupfer, der die Tyrosinase katalytisch aktiviert, binden und damit den Reaktionsablauf hemmen können. (Kühn und Mitarbeiter (108), Lehnarzt (115), Fitzpatrick und Lerner (51)). Nach Whitlock (214) kommt es daher zu einer gesteigerten Pigmentbildung durch Wegfall, d.h. durch eine Inaktivierung der die Dopaoxydase hemmenden Reduktionsmittel z.B. durch Oxydationsmittel, durch U.V.-Licht, vielleicht aber auch durch die bei Leberzirrhosen in erhöhtem Maße vorhandenen Oestrogene.

Inwieweit eine Vermehrung der zur Melaninbildung notwendigen Ausgangsstoffe im Blut - Cachin und Mitarbeiter (21) und Dent und Mitarbeiter (38) konnten bei Zirrhotikern eine Erhöhung der aromatischen Aminosäuren u.a. des Phenylalanins im Blut nachweisen - bei der Entstehung der Melanose eine Rolle spielt, ist noch nicht ausreichend geklärt. Von anderer Seite - Ahrens und Mitarbeiter (6), Ahrens (2), Hendrix und Mitarbeiter (76), Sherlock (188) - werden die bei der biliären Zirrhose häufig nachweisbaren Störungen der Fettresorption mit Steatorrhoe und möglicherweise gleichzeitig vorhandene Störungen der Nebennierenrindenfunktion für das Auftreten der Pigmentanomalien verantwortlich gemacht, da andere mit Störungen des Fetthaushaltes einhergehende Erkrankungen, wie die Whipple'sche Krankheit und die Sprue ähnliche Hautveränderungen aufweisen können (Bansi und Schwarting (13), Gross und Mitarbeiter (66)). Von Lerner und Fitzpatrick (116) wird schließlich die Frage diskutiert, ob nicht außer den genannten Faktoren eine Mangel- bezw. Fehlernährung, besonders an Vitamin A, für das Auftreten dieser Pigmentstoffwechselstörung von Bedeutung ist.

Die bei Hyperthyreose, Morbus Addison und Gravidität auftretenden Pigmentierungen sind sicherlich Folge von hormonellen Dysregulationen, die auch bei Zirrhosen zumindest mit verantwortlich für das Auftreten der Melanose zeichnen. Es konnte in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden, daß neben ACTH und TSH besonders Intermedin (= MSH = melanophore stimulating hormone) - Hormon des beim Menschen fehlenden Hypophysenmittellappens; eine Intermedinwirkung konnte aber auch für Vorder- und Hinterlappen nachgewiesen werden - pigmentierende Eigenschaften besitzt. (Friedli (56), Lehnarzt (115)). Eine gesteigerte Ausschüttung vom MSH bei Morbus Addison durch Wegfall der hemmenden Nebennierenwirkung, ein vermehrter Gehalt an Melanophorenhormon in der Schwangerschaft und möglicherweise eine verminderte Inaktivierung des Hormons bei Leberkrankheiten muß mit als Ursache einer verstärkten Pigmentierung angesehen werden (Hegglin (75) und Lehnarzt (115)).

Eine gewisse Bedeutung scheint aber auch den Oestrogenen zuzukommen, da nach deren lokaler oder parenteraler Anwendung Hyperpigmentierung beschrieben wurde. (Etienne - Martin und Mitarbeiter (46), Davis (37)) Wenn es auch zunächst unwahrscheinlich erscheint, daß die bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen nachgewiesene Hyperoestrogenämie (Popper und Schaffner (160), Voegt und Weller (209)) - als Folge einer verminderten Inaktivierung des Hormons durch die Leber - dabei eine ausschlaggebende Rolle spielen soll, da Pigmentierungen bei der primär biliären Zirrhose schon im Frühstadium mit noch weitgehend normaler Leberfunktion auftreten können, so konnte doch Friedli (56) einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Oestrogenausscheidung und Pigmentierungsgrad nachweisen. Da der genaue Mechanismus der Oestrogenwirkung nicht bekannt ist, bleibt zu vermuten, daß der stimulierende Effekt geringer Oestrogendosen auf die Hypophyse und eine damit verbundene Ausschüttung der obenerwähnten Hormone für die Aktivierung des Pigmentstoffwechsels verantwortlich ist.

Auch an dieser Stelle wollen wir erneut darauf hinweisen, daß keine Verbindungen zwischen primär biliärer Zirrhose und Haemochromatose bestehen, sowie sie bei einem unserer Fälle, aber auch in der Literatur, immer wieder vermutet wurden (Cantarow und Trumper (22), Mac Mahon und Thannhauser (124)). Die Siderophilie unterscheidet sich von der primär biliären Zirrhose nicht nur durch ihr mehr rauchgrau-braunes Hautkolorit,- hervorgerufen durch die gleichzeitige Melanin- und Haemosiderinablagerung in der Haut - sondern vor allen Dingen durch die Haemosiderinablagerungen in der Leber, die bei der primär biliären Zirrhose fehlen (Kalk (92), Frank und Ergani (54)).

h) Knochenveränderungen:

Über die im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen auftretenden pathologischen Knochenveränderungen, die sogenannten hepatogenen Osteopathien,liegen zahlreiche Mitteilungen vor. (Atkinson und Mitarbeiter (10), Martin (133), Heuck (77)). Innerhalb der Gruppe der hepatogenen Knochenerkrankungen nehmen dabei, was Ätiologie und Häufigkeit des Vorkommens angeht, die mit einer Behinderung des normalen Gallenabflusses einhergehenden biliären Leberleiden, insbesondere die hier interessierende primär biliäre Zirrhose, eine Sonderstellung ein.

So konnten wir bei Patienten unserer Klinik, die teilweise über starke Rückenschmerzen klagten, nicht nur eine Osteoporose, sondern in einzelnen Fällen sogar Boden- und Deckplatteneinbrüche sowie Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper mit damit zusammenhängender keilförmiger Deformierung nachweisen. Sherlock (187) fand unter ihren Patienten mit primär biliärer Zirrhose bei einer routinemäßigen Röntgenuntersuchung der Hände und Wirbelsäule in 21 von 34 Fällen pathologische Knochenveränderungen, dabei auch Spontanfrakturen von Rippen- und Beckenknochen sowie Wirbelkörpern bei fast immer normalem Serumkalziumspiegel. Über ähnliche

oder gleiche Befunde wurde außerdem von Jesserer und Wewalka (86), Hoffbauer (80), Carman und Giansiracusa (24), Goldbloom und Steigmann (64), Spellberg und Gattas (195), Friedli (56) und anderen Autoren berichtet. Ahrens und Mitarbeiter (6) konnten röntgenologisch bei 12 Patienten eine Osteoporose und schwere, besonders radikulär im unteren Thorax und oberen Lendenwirbelbereich, ein bis zehn Jahre nach Krankheitsbeginn auftretende Schmerzzustände bei 7 von 22 Patienten beobachten, als deren Ursache gewöhnlich ebenfalls Kompressionsfrakturen von Wirbelkörpern mit sekundärer Kyphose nachweisbar waren.

Auf Grund zahlreicher Beobachtungen darf wohl als sicher gelten, daß nicht eine einzelne Störung, sondern ein Summationseffekt mehrerer pathologischer Einzelkomponenten zur Ausbildung der hepatogenen Osteopathien führt. So kann es bei der primär biliären Zirrhose nicht nur durch eine Fettresorptionsstörung als Folge der herabgesetzten Gallensekretion bezw. Gallenabgabe in den Darm, sondern auch durch Diarrhoe und Steatorrhoe ebenso wie bei einer pankreatogenen Osteopathie oder einem Malabsorptionssyndrom zu Eiweißmangelzuständen und zu einer verminderten Aufnahme von Vitamin D und Kalzium kommen. Diese Hunger- bezw. hypovitaminotische Osteomalazie entsteht natürlich dann besonders schnell, wenn gleichzeitig eine strenge oder einseitige Diät verordnet wird. (Jesserer und Wewalka (86), Jesserer (85))

Daneben gewinnen die für chronische und schwere Leberschäden typische Hypoproteinämie bezw. Hypalbuminämie sicherlich erst in späten Stadien einer primär biliären Zirrhose an Bedeutung, und zwar nicht nur durch einen Mangel an für den Knochenaufbau notwendigen Eiweißkörpern, sondern auch durch ein Absinken des an die Albuminfraktion gebundenen Kalziums. Osteoporose und Osteomalazie sind sicherlich in besonderem Maße neben xanthomatösen Knochenveränderungen, auf die besonders Sherlock (187,188) bei der primär biliären Zirrhose hinwies, bei der Entstehung

hepatogener Osteopathien beteiligt (Jesserer und Wewalka (86) und Heuck (77)). Daneben sind aber ein sekundär auftretender Hyperparathyreoidismus (Martin (133), die Hodenatrophie - durch fehlende Inaktivierung von Oestrogenen in der Leber - mit fehlender Ausschüttung von anabol wirkendem männlichen Geschlechtshormon und die damit wieder in Verbindung stehende Nebennierenrindenhyperplasie von zusätzlicher Bedeutung (Heuck (77)). Da die primär biliäre Zirrhose besonders häufig bei Frauen auftritt, muß außerdem an das Vorkommen einer beim weiblichen Geschlecht durch Oestrogenmangel hervorgerufenen postmenopausischen Osteopathie (Ahrens und Mitarbeiter (6), Jesserer (85), Heuck (77), Albright und Mitarbeiter (7)) und in anderen Fällen besonders an eine Kombination mit der durch Androgenmangel hervorgerufenen Involutionsosteoporose gedacht werden, da u.a. Ahrens und Mitarbeiter (6) eine besonders schnell entstehende Osteoporose bei seinen ältesten Patienten beobachten konnte. In der heutigen Zeit sollte außerdem, bei längerer Anwendung von Nebennierenrindenpräparaten deren katabole und osteoporose-fördernde Wirkung beachtet werden, zumal zwischen den Knochenveränderungen beim medikamentösen Cushing und beim Morbus Cushing nur graduelle Unterschiede bestehen.

i) Begleiterscheinungen und Nebenbefunde:

Bei der primär biliären Zirrhose bleibt der Ernährungszustand der Patienten oft jahrelang gut. Die Kranken haben vielfach sogar einen guten Appetit und leiden nicht, wie häufig andere Zirrhotiker, unter einer "freien Ernährung".

Ahrens und Mitarbeiter (6) konnten bei ihren Patienten unter Zufuhr von 75 - 100 gr. Fett weder Übelkeit, Völlegefühl, Flattulenz oder eine Zunahme der Stuhlentleerungen als Zeichen einer Fettintoleranz noch eine Verschlechterung der Laborwerte beobachten. Andererseits kann es aber unter einer fettarmen Diät oder durch die mangelhafte Fettresorption

zu einem Kräfte- und Gewichtsverlust kommen (Lauda (113)), der jedoch häufig durch eine normale Ernährung ohne jede Diätbeschränkung zu bessern oder sogar zu beheben ist. Anorexie und Gewichtsabnahme kommen, wie schon angedeutet, nur recht selten vor und gehören fast nie zu den Frühsymptomen der Krankheit (Ricketts und Wissler (168), Spellberg und Gattas (195)). Kallai und Cerlek (99), Sherlock (187) sowie Ahrens und Mitarbeiter (6) konnten durch Fettbilanzen eine ungenügende Fettresorption nachweisen, die im Krankengut von Ahrens zwischen 49 und 86 % schwankte, während gesunde Versuchspersonen immer über 95 % des zugeführten Fettes aufnahmen. Sherlock fand ein paralleles Verhalten zwischen der Intensität der Gelbsucht und der Größe des Fettverlustes durch den Darm. Diarrhoe und Steatorrhoe, die mit zum Krankheitsbild der primär biliären Zirrhose gehören können, sind sicherlich mit auf einen Mangel an Gallensalzen und damit auf eine zu geringe oder vorübergehend sogar fehlende Emulgierung fetthaltiger Nahrungsbestandteile im Verdauungstrakt zurückzuführen. Eine Verbesserung der Fettresorption durch perorale Zufuhr von Gallensäuren scheiterte bisher aber an der Unbrauchbarkeit der vorhandenen Präparate, die zu Übelkeit, Unverträglichkeitserscheinungen, zu einer weiteren Zunahme der Darmbeschwerden und gelegentlich auch zu einer Verstärkung des Hautjuckens führten. (Sherlock (187)). Seifen konnten in dem gewöhnlich weichen und hellen, aber nicht völlig entfärbten Stuhl von Ahrens und Mitarbeiter (6) in 21 von 22 Fällen nachgewiesen werden.

Röntgenologisch waren Veränderungen im Dünndarmbereich - erweiterte Darmschlingen oder verdickte Schleimhautfalten - besonders bei massigen Fettstühlen festzustellen. Auf ein bemerkenswert häufiges Vorkommen peptischer Ulcera bei der primär biliären Zirrhose wies nur Sherlock (187) hin, die bei 13 von 42 Patienten ihres Krankengutes Dünndarm- und Magengeschwüre fand. Die Ursache dieser Ulcusentstehung ist bisher unbekannt, doch handelt es sich hier

möglicherweise um eine fehlende Pufferwirkung im Darm, da man auch bei Hunden nach einer Ligatur der extrahepatischen Gallenwege ein Auftreten von Geschwüren, Perforationen und Blutungen hatte beobachten können.

Nachtblindheit, eine gesteigerte Blutungsneigung, eine erniedrigte Plasmavitamin-E-konzentration, Knochen- und z.T. papulös-pustulöse Hautveränderungen (Kühn und Mitarbeiter (108), Sherlock (187), Mac Mahon und Thannhauser (124)), die bei den Patienten gelegentlich nachweisbar sind, müssen mit als Folge einer mangelhaften Resorption von fettlöslichen Vitaminen und von Kalzium angesehen werden (Sherlock (187)). In Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren (Lauda (113), Sherlock (188), Ahrens und Mitarbeiter (6), Friedli (56), Ricketts und Wissler (168)) konnten auch wir, selbst nach "Diätfehlern", keine typischen Gallenkoliken beobachten. Andererseits hatten wir aber immer wieder Patienten, die über Oberbauchbeschwerden besonders im Sinne eines belästigenden Druck- und Völlegefühls klagten.

Wenn auch in der Regel bei der primär biliären Zirrhose im Gegensatz zur cholangitischen Zirrhose, die mit Neigung zu Fieberschüben und Schüttelfrost einhergeht, keine erhöhten Temperaturen auftreten - Kalk und Wildhirt (94), Popper und Schaffner (160), Markoff und Kaiser (132), Sherlock (187), Kühn und Mitarbeiter (109) - so ist die Meinung darüber, ob bei dieser intrahepatisch bedingten cholostatischen Zirrhose überhaupt Temperatursteigerungen - subfebrile Temperaturen bis zum Schüttelfrost - vorkommen können, noch durchaus geteilt, da zum mindesten einige Autoren dies bejahen (del Fiugo (52), Fahrländer (49), Girard und Mitarbeiter (63)). Möglicherweise werden aber die bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf auftretenden Temperaturen immer nur durch Sekundärinfekte im Bereich der Gallenwege oder Komplikationen anderer Art hervorgerufen.

Da man bei Laparotomien und Autopsien häufig vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Leberpforte und der Umgebung der großen Gallenwege findet, sollte nicht unerwähnt bleiben, daß manchmal auch eine "generalisierte Lymphadenopathie" auftritt, von der ganz besonders die Inguinal- und Axillarregion betroffen wird (Lauda (112), Ahrens und Mitarbeiter (6)). Die Ursache dieser meist nicht sehr starken Lymphknotenvergrößerung ist aber bis jetzt ebenso wenig bekannt, wie die Ursache der Trommelschlegelfinger, die gelegentlich selbst bei normalem Herz- und Kreislaufbefund beobachtet werden (Lauda (112), Ahrens und Mitarbeiter (6)).

Bei der primär biliären Zirrhose kommt es im Gegensatz zur klassischen Zirrhose (Kalk (87)) nur selten, und dann auch nur in den Spät- und Endstadien der Krankheit, zum Auftreten von Leberhautzeichen, wie Spider naevi, Geldscheinhaut und Palmarerythem (Mac Mahon und Thannhauser (124), del Fiugo (52), Ahrens und Mitarbeiter (6), eigene Beobachtung). Außerdem entwickelt sich nur in einem relativ kleinen Prozentsatz in der gleichen Krankheitsphase eine portale Hypertension mit Ödemen, Aszites und Oesophagusvarizen (Sherlock (187), del Fiugo (52), eigene Beobachtung). Die Patienten sterben deshalb auch weniger häufig durch eine Varizenblutung, sondern meist am Leberversagen. Bestätigt wird dies durch die Beobachtung von Sherlock (187), die bei 23 Todesfällen 15mal ein Leberversagen, sechsmal eine Oesophagusblutung und je einmal eine gallige Peritonitis und eine cerebrale Blutung feststellte.

k) <u>Laborbefunde:</u>

Die primär cholostatische Zirrhose ist im Gegensatz zu anderen Zirrhosen blutchemisch sehr lange durch eine Kombination von normalen Eiweißlabil tätsproben und Zeichen einer Gallenabflußstörung gekennzeichnet. Oft kommt es erst nach jahrelangem Verlauf zusammen mit einer wachsenden Schädigung peripherer Läppchenanteile und mit zunehmender

mesenchymaler Reaktion zum Auftreten pathologischer Leberfunktionsproben.

Neben der an anderer Stelle ausführlich besprochenen Bilirubin- und Cholesterinerhöhung findet man bei der primär biliären Zirrhose eine deutliche und charakteristische Vermehrung der alkalischen Phosphatase, die sich,von gewissen Schwankungen abgesehen, während des ganzen Krankheitsverlaufes nachweisen läßt. (Ahrens und Mitarbeiter (6), Sherlock (187), del Fiugo (52), eigene Beobachtung). Im Finalstadium der Krankheit kann es jedoch, zusammen mit dem Abfall der Lipoidwerte, zu einem deutlichen Absinken der alkalischen Phosphatase kommen (Ahrens und Mitarbeiter (6)). Als Ursache der erhöhten Phosphataseaktivität wird neben einer verminderten Ausscheidung durch die Galle vor allen Dingen eine gesteigerte Bildung durch die Leber angesehen, (Kühn und Mitarbeiter (108)) außerdem können aber destruktive Knochenprozesse zu einer zusätzlichen Fermenterhöhung führen.

Der Gallenfluß ist bei bestehender Verschlußsymptomatik vermindert, aber nur selten, und dann auch nur vorübergehend, völlig unterbrochen. Der Stuhl ist heller als normal, aber nie ganz entfärbt. Im Gegensatz zum Verschlußikterus lassen sich Stercobilinogen und Urobilinogen nachweisen. Bei liegender Duodenalsonde zeigt sich, daß die Bromthaleinausscheidung durch die Galle - Carolisonde (Caroli und Tanasoglu (25) - deutlich verspätet ist, außerdem findet sich während des ganzen Krankheitsverlaufes, d.h. auch schon im Frühstadium, eine deutliche Bromthaleinretention im Blut (Ahrens und Mitarbeiter (6), del Fiugo (52), eigene Beobachtung).

Der Serumkupferspiegel ist erhöht, der Serumeisenspiegel dagegen bei fehlender oder nur geringer Zellschädigung meist normal oder nur gering gesteigert (del Fiugo (52), Kühn und Mitarbeiter (108)). Die leberspezifischen Enzyme,

die Transaminasen und andere Hauptkettenenzyme zeigen trotz der oft erheblichen Bilirubinerhöhung fast immer als Zeichen einer im Vordergrund stehenden Cholostase eine normale oder nur gering vermehrte Aktivität (eigene Beobachtung, Stich (199)).

Die üblichen Serumlabilitätsteste bleiben bei der primär biliären Zirrhose sehr lange negativ, mit Ausnahme der Thymolprobe, die häufig schon sehr frühzeitig durch den hohen Serumlipoproteingehalt positiv ausfällt. Die Elektrophorese läßt bei relativ geringer Zunahme der Gammaglobuline schon in Frühstadien eine deutliche Erhöhung der Beta- manchmal auch der Alpha 2-Globuline erkennen (Sherlock (187), Martini (134)). Dabei finden sich bei meist normalem, sonst nur relativ gering abgesunkenem Serumalbumingehalt normale oder oft auch erhöhte Gesamteiweißwerte, was als Folge einer gesteigerten Globulinproduktion angesehen werden muß (Hoffbauer (81), Ahrens und Mitarbeiter (6), Kallai und Cerlek (99)). Die Blutsenkung ist in allen Fällen deutlich, manchmal sogar extrem erhöht.

Relativ wenig ist über das Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei den Leberkrankheiten bekannt, die mit intrahepatischer Cholostase verlaufen. Während verschiedene Autoren über normale, oder nur gering verminderte Prothrombinwerte, über einen guten therapeutischen Erfolg einer Vitamin K-Zufuhr und einen normalen Fibrinogengehalt berichten (Ahrens und Mitarbeiter (6), Ricketts und Wissler (168), Kallai und Cerlek (99), Mac Mahon und Thannhauser (124)), fanden andere neben einer deutlich verminderten auch eine stark gesteigerte Aktivität einzelner gerinnungsfördernder Faktoren, ohne daß dafür eine Erklärung gefunden werden konnte (Hurt und Wegmann (83), Read und Sherlock (166), Sherlock (187), Myers und Mitarbeiter (149)). Wahrscheinlich hängt diese Abnahme oder Vermehrung einzelner Faktoren vom Zeitpunkt der Untersuchung, d.h. vom jeweiligen Krankheitsstadium und damit vom Grad der Cholostase und der Leber-

schädigung ab (Egbring und Dölle (42)). Einen erniedrigten Vitamin-A-Spiegel konnten Mac Mahon und Thannhauser (124) sowie Ahrens und Mitarbeiter (6) bei einem Teil ihrer Patienten feststellen.

Normalerweise zeigt die Mehrzahl der Patienten eine physiologische Erythrozytenzahl oder eine mäßige Anämie. In Spätstadien kann es aber, meist durch starkes Nasen- und Zahnfleischbluten oder eine Varizenblutung, zu einer schweren Anämie kommen. Bei normalen oder gering erhöhten Leukozytenwerten finden sich häufig verminderte oder im Normbereich liegende Thrombozytenzahlen. Das Differentialblutbild läßt mit Ausnahme einer gelegentlich zu beobachtenden Eosinophilie keine Besonderheiten erkennen (Ahrens und Mitarbeiter (6), eigene Beobachtung, Hoffbauer (81), Carman und Giansiracusa (24)). Schwere Anämien, Leukopenien und Thrombopenien als Folge einer Hämolyse oder einer splenomegalen Markhemmung werden nicht beobachtet (Hoffbauer (81)).

Auch durch genaue endokrinologische Studien - Kontrolle des Regelablaufes vor und während der Erkrankung, cytologische Untersuchung des Vaginalabstriches, Behandlung mit Oestrogenen bezw. Methyltestosteron - konnten Ahrens und Mitarbeiter (6) nicht klären, warum diese Krankheit so häufig bei Frauen auftritt, da man bei keiner Patientin Zeichen einer ovariellen Fehlsteuerung vor der Lebererkrankung hatte nachweisen können: Die Menarche war in allen Fällen zeitgerecht aufgetreten, die Regel war bei 16 von 17 Frauen vor Beginn der primär biliären Zirrhose normal verlaufen und erst während der Erkrankung traten bei 11 von 12 Patientinnen deutliche Menstruationsstörungen bis zur Amenorrhoe auf.

Eine Störung der Nebennierenfunktion wurde von den gleichen Autoren nicht gefunden, ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch und ein erhöhter Grundumsatz wurden bei normalem Radiojodtest und ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose nicht als Folge einer Schilddrüsenerkrankung angesehen.

1) Krankheitsverlauf:

Im Gegensatz zur Laennec'schen Zirrhose kommt es bei der primär biliären Zirrhose häufig erst nach Jahren zu deutlichen bezw. wesentlichen Störungen der Leberfunktion (Hoffbauer (81), Ahrens und Mitarbeiter (6), Magyar und Molnar (120), Lauda (112), del Fiugo (52), Sherlock (187), eigene Beobachtung). Während des chronisch schleppenden Krankheitsverlaufes, der es einem einzelnen Beobachter unmöglich machen kann, mehr als in einigen wenigen Fällen das ganze Krankheitsbild zu überblicken (Hoffbauer (80)), kommt es immer wieder, scheinbar ohne Gesetzmäßigkeit und völlig unabhängig von bekannten exogenen oder endogenen Faktoren zu deutlichen Ikterusschüben, zu einer Zunahme oder Abschwächung der vorhandenen Gallenstauung oder des Juckreizes und zu einer wechselnd starken Beeinträchtigung des an sich relativ lange erstaunlich guten Allgemeinbefindens.

Die Krankheitsdauer kann sich bei dem nur langsam progredienten Verlauf über Jahre, ja sogar über mehr als ein Jahrzehnt hinziehen (Magyar und Molnar (120)), andererseits schwankt sie aber von Patient zu Patient so erheblich - in unserem Krankengut zwischen 1 3/4 und 9 Jahren - daß Hoffbauer (81) bei seinen Patienten einen 2- bis 18jährigen Verlauf beobachten konnte. Aus dem Krankengut von Ahrens und Mitarbeiter (6) starben 6 von 17 Patienten innerhalb von 2 bis 7 Jahren nach Krankheitsbeginn, während die 11 noch lebenden Patienten 2 bis 11 Jahre beobachtet bezw. behandelt wurden. Von 42 Patienten von Sherlock (187) sind 23 bisher verstorben. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 5 Jahren und 5 Monaten. Während 2 Kranke schon in einem Zeitraum von weniger als 4 Jahren nach Krankheitsbeginn starben, konnte bei anderen ein Verlauf über 8 Jahre und mehr beobachtet werden. Watson und Hoffbauer (211) berichten sogar über einen Erkrankungsfall von primär biliärer Zirrhose, der sich über 30 Jahre hinzog.

Obwohl der Krankheitsverlauf der primär biliären Zirrhose meist einen benignen und nicht alarmierenden Eindruck macht, ist die endgültige Prognose dennoch ungünstig, vor allem wegen der fast absoluten Therapieresistenz der Erkrankung, wenn man von symptomatischen Besserungen einmal absehen will. Im allgemeinen kommt es - im günstigsten Fall nach sehr langer Krankheitsdauer - zur zunehmenden Parenchymschädigung und zur Ausbildung einer portalen Hypertension, an deren Folgen - Coma hepaticum mit oder ohne Oesophagusvarizenblutung - die Patienten in der Mehrzahl der Fälle sterben (Ahrens und Mitarbeiter (6), Mac Mahon und Thannhauser (124), Spellberg und Gattas (195), Popper und Schaffner (160), Lauda (113), Kalk (90), Robertson und Carter (169), Mac Phee (156). Im Gegensatz zu allen anderen Autoren hält jedoch Hoffbauer (81), der ebenfalls bei ungefähr 50 % seiner Patienten im Terminalstadium Oesophagusvarizenblutungen beobachten konnte, ein frühzeitiges Entstehen der portalen Hypertension bei der primär biliären Zirrhose für durchaus möglich, da er bei einigen seiner Patienten, deren Allgemeinzustand noch relativ gut war, und bei denen außerdem im histologischen Präparat ein schwerer Leberumbau völlig fehlte, schon schwere Blutungen auftreten sah.

III$_3$ Klinik: "Die xanthomatöse biliäre Zirrhose."

Xanthomatose und Lipoidstoffwechselstörungen:

Seit der Erstbeschreibung durch Addison und Gull 1851 (1) haben bisher zahlreiche Autoren über die "xanthomatöse biliäre Zirrhose" berichtet (u.a. Thannhauser (202), Schettler (176), Pezold (154), Mac Mahon und Thannhauser (124), Mac Mahon (121), Kunkel (110), Kalk (90), Kühn und Mitarbeiter (109), Ricketts und Wissler (168), Roester (170)). Andere Autoren, wie Sherlock (187), Shay und Harris (186), Ahrens und Kunkel (4) und Eggstein (43), weisen aber darauf hin, daß das Auftreten xanthomatöser Hautver-

änderungen bei ikterischen Kranken ebenso wie die symptomatische Erhöhung der Gesamtlipide bei der primär biliären Zirrhose nicht nur für dieses Krankheitsbild charakteristisch sind, sondern daß auch andere mit einem intra- oder extrahepatischen Gallenwegsverschluß einhergehende Erkrankungen, wie eine cholostatische Hepatose oder eine chronische Medikamentengelbsucht (Brückel und Jobst (20), Hanger und Gutmann (68), Chanutin und Ludewig (30), Read und Sherlock (166), Myers und Mitarbeiter (149), eigene Beobachtung), aber auch ein Choledochusverschluß, z.B. beim Pankreaskopfkarzinom, oder Gallengangsatresien (Cotton (33) und Mac Mahon und Thannhauser (124)) eine ähnliche oder gleiche Lipoidkonstellation aufweisen können, wenn bei ausreichender Dauer des Verschlußsyndroms die Leberfunktion nicht erheblich gestört ist (Girard und Mitarbeiter (63)).

Mac Mahon (122) konnte in diesem Zusammenhang auf Grund bioptischer und autoptischer Untersuchungen zeigen, daß der Begriff einer biliären Hypercholesterinämie bei folgenden 8 verschiedenen Typen von Leberveränderungen zur Anwendung kommen kann: a) cholostatische biliäre Zirrhose, b) cholangitische biliäre Zirrhose, c) pericholangiolitische biliäre Zirrhose = primär biliäre Zirrhose, d) kongenitale acholangische Zirrhose, e) erworbene Atresie interlobulärer Gallenwege, f) posthepatitische Zirrhose, g) Pigmentzirrhose, h) fibroxanthomatöse biliäre Zirrhose. Auch Ricketts und Mitarbeiter (167) beobachteten nicht nur bei der primär biliären Zirrhose, sondern auch bei anderen biliären Zirrhoseformen besonders häufig einen Anstieg der Cholesterinwerte neben der Bilirubinerhöhung und einer gesteigerten Aktivität der alkalischenPhosphatase. Die Gesamtlipide im Serum sind bei der primär biliären Zirrhose meist deutlich, oft extrem vermehrt, was vor allen Dingen auf einer Zunahme der Phospholipoide (Hyperphosphatidämie) und weniger auf einer Hypercholesterinämie beruht. Der

Neutralfettgehalt ist gleichzeitig im allgemeinen relativ niedrig (Brückel und Jobst (20), Ahrens und Kunkel (4), Mac Mahon und Thannhauser (124), Pezold (155)). Das Nüchternserum der Kranken ist trotz der starken Hyperlipidämie optisch klar, was auf die erwähnte nur geringe oder fehlende Neutralfetterhöhung und den gleichzeitig vorhandenen hohen Phosphatidgehalt zurückgeführt werden muß, da Phosphatide, besonders das Lezithinmolekül, ausgesprochen lipophile und hydrophile Eigenschaften besitzen, die für ihr charakteristisches oberflächenaktives Verhalten an Phasengrenzflächen und ihre Funktion als Lösungsvermittler verantwortlich sind (Ahrens und Kunkel (5), Brückel und Jobst (20), Pezold (154)).

Im Frühstadium der primär biliären Zirrhose finden sich überaus selten xanthomatöse Hautveränderungen (Sherlock (187)). Normalerweise kommt es erst nach Monaten oder Jahren, in denen Pruritus, Ikterus oder andere Symptome das Krankheitsbild beherrscht haben, bei meist noch gutem Allgemeinbefinden, zur Ausbildung xanthomatöser Hautveränderungen. Diese treten oft zuerst als Xanthelasmen an den Augenlidern auf, während plane oder tuberöse Xanthome meist später entstehen. Die erste Form findet sich besonders an Handinnenflächen, Nacken, Brust, Rücken und Gesäß, während tuberöse Xanthome gewöhnlich im Bereich der Finger-, Hand-, Ellenbogen-, Knie- oder Knöchelgelenke und an der Achillessehne auftreten. Xanthomatöse Hauteinlagerungen entwickeln sich außerdem häufig an belasteten oder vorgeschädigten Stellen, z.B. in Herpes zoster- oder Laparotomienarben und an Stellen wiederholter Venenpunktionen. Sie lassen dagegen meist die Schleimhäute (Eggstein (43), Ahrens und Mitarbeiter (6)) und im Gegensatz zur essentiellen familiären xanthomatösen Hypercholesterinämie immer die Sehnenscheiden frei (Schettler (177), Ahrens und Mitarbeiter (6), Sherlock (187)). Eine besonders starke Cholesterinablagerung kann zur völligen Bewegungs- und Gebrauchsunfähigkeit der Hände und zur starker Verunstaltung der Patienten führen (Witzgall (219), Sherlock (187), Hoffbauer (80)).

Widersprechende Angaben findet man in der Literatur über xanthomatöse Veränderungen an inneren Organen bezw. über das Vorkommen von atheromatösen Gefäßveränderungen bei Lebererkrankungen, insbesondere bei der primär biliären Zirrhose. Während ein Teil der Autoren auf die auffallend seltene Kombination von Arteriosklerose und Leberzirrhose hinweisen (Schettler (178), Heymann (78)) - Schettler glaubt allerdings nicht an eine generelle Verminderung der Aortensklerose, aber an ein wesentlich selteneres Auftreten von Herzinfarkten bei der primär biliären Zirrhose und bei anderen schweren und chronischen Lebererkrankungen - berichten andere Publikationen über gegenteilige Beobachtungen bezw. über eine Xanthomatose innerer Organe (Goldbloom und Steigmann (64), Miller und Pollard (141), Bevans und Batchelor (17)).

Ahrens und Kunkel (4) fanden nur bei 7 von 18 Patienten das Vollbild der xanthomatösen biliären Zirrhose, die übrigen Kranken zeigten andere Verlaufsstadien dieser Erkrankung. Auf Grund ihrer Untersuchungen konnten die Autoren zeigen, daß ein Serum lipidspiegel von 1300 bis 1800 mg % eine Voraussetzung für das Auftreten von Xanthelasmen darstellt, während eine generalisierte Xanthomatose normalerweise erst nach Überschreiten einer kritischen Grenzkonzentration von 1800 bis 2000 mg % zum Ausbruch kommt. Eine weitere ebenso wesentliche Voraussetzung für das Entstehen von xanthomatösen Hautveränderungen ist allerdings, daß diese Erhöhungen der Phospholipoide und des Cholesterins über eine längere Zeitspanne, d.h. mindestens über Monate, bestehen bleibt (Ahrens (2,3)). Auf eine Anregung von Ahrens und Mitarbeitern (6) geht die Unterteilung der primär biliären Zirrhose in ein besonders häufig anzutreffendes präxanthomatöses, ein xanthomatöses und ein postxanthomatöses Stadium zurück. Diese verschiedenen Krankheitsphasen können ineinander übergehen. Klinisch unterscheiden sie sich durch ein Fehlen oder ein Vorhandensein von xanthomatösen Hautveränderungen, blutchemisch

bestehen quantitative aber keine qualitativen Unterschiede in der Serumlipoidkonstellation. Gelegentlich kommt es im Verlauf der primär biliären Zirrhose zu einer Rückbildung der xanthomatösen Hautablagerungen. Häufig, aber nicht immer ist diese scheinbare Besserung im Krankheitsgeschehen, die mit einem deutlichen Abfall der Serumlipidwerte zusammenfällt, die Folge des fortgeschrittenen Leberschadens (Ahrens und Mitarbeiter (6), Spellberg und Gattas (195), Haubrich und Sancetta (73), eigene Beobachtungen).

Zusammen mit Frank und Ergani (54), Sherlock (187) und Hoffbauer (81) konnten auch wir im Gegensatz zu den Beobachtungen von Ahrens und Kunkel (4) xanthomatöse Hautveränderungen bei Patienten mit relativ geringen oder kaum erhöhten Serumcholesterinwerten feststellen. So fand Hoffbauer (81) in seinem Krankengut eine Schwankungsbreite des Cholesterinspiegels von 176 bis 1108 mg %. Dreimal lag der Cholesterinwert dabei über 500 mg %, aber nur in 14 von 25 Fällen überschritt er 300 mg %. Ein Patient hatte bei einem Cholesterinwert von 1108 mg % eine allgemeine Xanthomatose, bei 4 anderen Patienten mit Xanthelasmen oder Xanthomen konnten jedoch keine sehr hohen Cholesterinwerte festgestellt werden. Unter 42 Patienten von Sherlock (187) zeigten 16 keine xanthomatösen Hauterscheinungen, 6 hatten Xanthelasmen, 16 weitere generalisierte Hautveränderungen. Während Cholesterinwerte über 600 mg % dabei gewöhnlich von einer Xanthomatose begleitet waren, blieb es ungeklärt, warum 5 der 6 Xanthelasmenträger praktisch normale Serumcholesterinwerte zeigten. Unter 9 eigenen Fällen mit xanthomatösen Hautveränderungen und Cholesterinwerten zwischen 55 und 2136 mg % hatten 3 Patienten eine chronisch verlaufene cholostatische Hepatose bezw. ein Übergangsstadium zur primär biliären Zirrhose. Der Cholesterinspiegel überschritt bei 4 Patienten 1150 mg %, bei 6 der 9 Patienten lag er höher als 400 mg %. Bei einer Patientin mit einer weit fortgeschrittenen Zirrhose fand sich eine Xanthomatose

noch bei Cholesterinwerten unter 300 mg %; möglicherweise waren in diesem Fall vor unserer Beobachtungszeit die Cholesterinwerte höher und die xanthomatösen Hautablagerungen stärker ausgeprägt. Ein anderer Patient mit Bilirubinwerten zwischen 27,2 und 52 mg % und praktisch normalen Serumlabilitätsproben zeigte aber ebenfalls xanthomatöse Hautveränderungen, obwohl die Cholesterinwerte nur zwischen 230 und 55 mg % lagen. Ob und inwieweit seine extreme Hyperbilirubinämie für das Absinken des Cholesterinspiegels verantwortlich gemacht werden kann, ist nicht bekannt.

Wie schon mehrfach erwähnt, gehören eine Erhöhung der Gesamtlipide, speziell der Phosphatide und des Cholesterins, zum charakteristischen Bild der primär biliären Zirrhose. Über extrem hohe Werte ist in der Literatur aber nur von relativ wenig Autoren publiziert worden. Spellberg und Gattas (195) berichten über einen Fall mit einer Gesamtlipidkonzentration von 5040 mg % und maximalen Phospholipoid- bezw. Cholesterinwerten bei 2925 mg % bezw. 1850 mg %. Gesamtlipidwerte über 3000 mg % wurden außerdem von Ricketts und Wissler (168), Walker und Mitarbeiter (210) sowie von Ahrens und Kunkel (4) bei primär biliärer Zirrhose beobachtet, während Brückel und Jobst (20) sogar im Finalstadium einer cholostatischen Hepatose nach Megaphen mit 4660 mg % Serumphosphatiden und 2090 mg % Gesamtcholesterin ungewöhnlich hohe Serumkonzentrationen feststellen konnten. Unterschiedliche Angaben findet man auch über die Höhe des Cholesterinesters. Während Mac Mahon und Thannhauser (124) sowie Pezold (154) auch bei deutlich erhöhter Gesamtcholesterinkonzentration meist einen normalen Cholesterin/Cholesterinesterquotienten beobachteten, fanden andere Autoren relatit verminderte Esterwerte (Ahrens und Kunkel (4), Ricketts und Wissler (168), Eggstein (43), Froehlich und Mitarbeiter (58), Hurt und Wegmann (83), eigene Beobachtung).

Die Alphalipoproteide sind bei der primär biliären Zirrhose deutlich vermindert, die Betalipoproteide und die Betaglobuline dagegen stark vermehrt, was nicht nur durch eine Zunahme der Lipide allgemein, sondern auch durch den Nachweis abnormer Betalipoproteide und eine scheinbar atypische Bindung zwischen Gammaglobulinen und einem Großteil der Serumlipide erklärt werden kann (Wunderly und Wuhrmann (220), Russ und Mitarbeiter (173), Pezold (154), Kunkel und Ahrens (111), Sterling und Ricketts (198)).

Die Frage nach der eigentlichen Ursache der Hyperlipoidämie bei der primär biliären Zirrhose ist immer wieder gestellt worden. In Anlehnung an Arbeiten von Fagge (48), Moxon (147) und Pye-Smith (164), die über xanthomatöse Ablagerungen in der Wand der Gallenwege berichtet hatten, vermutete zunächst Thannhauser und Magendantz (204), daß diese im Rahmen einer Systemerkrankung - einer hypercholesterinämischen Xanthomatose - auftretenden Veränderungen durch eine Behinderung des Gallenabflusses zum klinischen Bild der xanthomatösen biliären Zirrhose führen. Auf Grund eigener bioptischer und autoptischer Untersuchungen konnten Mac Mahon und Thannhauser (124) aber zeigen, daß eine Lebererkrankung und nicht die Xanthomatose als Mittelpunkt des ganzen Krankheitsgeschehens anzusehen war.

Wenn man heute davon überzeugt ist, daß die bei der primär biliären Zirrhose schon im Frühstadium nachweisbare Erhöhung der Phospholipoide und des Gesamtcholesterins in erster Linie auf eine Überproduktion durch die Leber und nicht auf eine verminderte Ausscheidung oder eine gesteigerte enterale Resorption dieser Substanzen zurückzuführen ist - Shay und Harris (186) sprechen deshalb auch von einer hepatozellulären hypercholesterinämischen Zirrhose - dann beruht das im wesentlichen auf folgenden Beobachtungen bezw. Untersuchungsergebnissen: 1. durch eine fett- und kalorienarme Diät kann der Cholesterinspiegel zwar gesenkt, aber nicht normalisiert werden (Mac Mahon und Thannhauser (124), Goldbloom und Steigmann (64), eigene Beobachtung).

2. Diarrhoe, Steatorrhoe und schwere Fettresorptionsstörungen, die häufig mit zum Krankheitsbild der primär biliären Zirrhose gehören, führen nie zu einer Normalisierung der Lipoidwerte. 3. Da es im Finalstadium der primär biliären Zirrhose zu einem Abfall der Cholesterinwerte und zu einer Rückbildung der Xanthome kommt, obwohl histologisch eine chronisch obliterierende Cholangiolitis mit Gallestauung sicher nachweisbar ist, muß in dem Zugrundegehen von Lebergewebe, in dem Leberversagen und damit in einer verminderten Lipoidproduktion die eigentliche Ursache dieser scheinbaren Besserung gesehen werden. 4. Bei der primär biliären Zirrhose kommt es schon frühzeitig zu einer Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie. Es ist aber mehr als unwahrscheinlich, daß der in den Anfangsstadien nachweisbare relativ geringe entzündlich infiltrative Prozeß an der Läppchenbindegewebsgrenze zu einer stärkeren Retention von Lipoiden führen soll, als ein kompletter Choledochusverschluß durch Stein oder Tumor, bei dem es doch selten zu einer starken Phospholipoiderhöhung kommt und bei dem xanthomatöse Hautveränderungen nur so vereinzelt nachweisbar sind, daß Gibson und Roberts (61) selbst bei 244 Fällen von biliärer Zirrhose mit totalem Verschluß der extrahepatischen Gallenwege Xanthome nie beobachten konnten. 5. Zur Klärung konnten in besonderem Maße Moser und Emerson (145), Balfour (12), Myers und Mitarbeiter (149) beitragen, die mit Hilfe von Isotopen nicht nur bei der primären und sekundären biliären Zirrhose, sondern auch beim protrahiert verlaufenden Megaphenikterus eine vermehrte Bildung von Phospholipoiden bezw. Cholesterin nachweisen konnten.

Zu erwähnen bleiben in diesem Zusammenhang nur noch die Untersuchungen von Kühn und Mitarbeiter (108), die im Gegensatz zu Sprung (196) in einem genauer untersuchten Fall weder eine herabgesetzte Cholesterinausscheidung noch eine andere Behinderung des Galleabflusses nachweisen konnten. Die Autoren halten es daher für möglich, daß eine Schädigung der peripheren Läppchenanteile bei der primär biliären

Zirrhose nicht nur zu einer gesteigerten Synthese von Gallensäuren, Phospholipoiden, Cholesterin und alkalischer Phosphatase führt, sondern außerdem auch eine Störung des Sekretionsmechanismus auslöst. Dadurch kommt es nach ihrer Meinung nicht nur zu einer Ausscheidung dieser Substanzen in die Galle, sondern gleichzeitig zu einem stärkeren Übertritt in die Blutbahn. Die Bilirubinausscheidung kann dabei zunächst völlig normal verlaufen, da die hierfür verantwortlichen im Läppchenzentrum gelegenen Zellen von der aus der Peripherie vordringenden Schädigung nicht erreicht werden (Kühn (105)). Erst im weiteren Krankheitsverlauf wird dann, durch eine Zunahme und ein Fortschreiten des chronisch entzündlichen Prozesses an der Läppchenbindegewebsgrenze der Gallenabfluß unterbrochen, so daß ein Ikterus vom Verschlußtyp entsteht (Kühn und Mitarbeiter (108)).

IV Histologie:

Chronisch entzündliche Veränderungen in den Periportalfeldern, die besonders auf die Randbezirke der Glisson'schen Dreiecke und die peripheren Läppchenanteile konzentriert sind (Mac Mahon (121)), Zeichen einer intralobulären Gallenstauung sowie eine normale Läppchenarchitektur ohne größere Umbauzonen, die oft sehr lange erhalten bleibt, sind im histologischen Bild kennzeichnend für die primär biliäre Zirrhose (Ricketts und Wissler (168)).

Die periportalen Felder sind im Frühstadium oft nur gering ausgezogen, später aber deutlich vergrößert, oft miteinander verbunden und wechselnd stark infiltriert (Mac Mahon und Thannhauser (124), del Fiugo (52)). Neben den aus Lymphozyten, Leukozyten, Plasmazellen und auch Eosinophilen bestehenden Infiltrate, die manchmal nicht diffus vorhanden sondern nur im Grenzbereich zum Parenchym stärker nachweisbar sind, zeigt sich anfänglich eine deutliche periportale, später aber auch periacinöse Bindegewebsvermehrung. Die Grenze zum

Parenchym ist unscharf, auch wenn stärkere Infiltrateinbrüche zunächst fehlen (Jesserer und Wewalka (86)). Im weiteren Verlauf kommt es zu einem breiten und flächenhaften Vordringen von periportalen Infiltraten in Richtung Läppchenperipherie, ein Bild, das sich von dem mehr keilförmigen Vormarsch von Rundzellen, Fibroblasten und Fibrozyten bei der klassischen Zirrhose deutlich unterscheidet. Die acinusperipheren-subacinösen Läppchenanteile zeigen häufig eine aufgelockerte Struktur mit wechselnd starker entzündlicher Reaktion, Zelluntergang und deutlicher Entparenchymisierung. Hier werden häufig normale, geschädigte oder mit Gallepigment beladene Leberzellen einzeln oder in Gruppen aus ihrer Verbindung mit dem Leberparenchym herausgerissen, isoliert, vom Sklerosierungsprozeß einbezogen und gehen zugrunde (Mac Mahon und Thannhauser (124), Ahrens und Mitarbeiter (6), Ricketts und Wissler (168), eigene Beobachtung).

In der Läppchenperipherie kommt es gleichzeitig zu einer starken Beeinträchtigung des galleableitenden Systems, auf die wir, nach einer kurzen Wiederholung der normalen intrahepatischen Gallenwegsverhältnisse näher einzugehen haben. Die von Leberzellen begrenzten Gallenkapillaren der Leberläppchen (nach Popper (159) bile canaliculi oder bile capillaries), denen wahrscheinlich eine eigene Wand völlig fehlt, gehen in der Läppchenperipherie und im Bereich der Grenzplatte nach einer kurzen, nicht immer vorhandenen Erweiterung (= Ampulle oder Hering'scher Kanal) in die sogenannten Gallenkanälchen über (= bile ductules = Cholangiole = septaler Gallengang = Zwischen- oder Schaltstück = terminaler Ductulus), die sich dann in kleinen periportalen Gallengängen vereinigen (= intrahepatic bile ducts). Durch die aus den Glisson'schen Feldern vordringenden entzündlichen Infiltrate werden natürlich in besonderem Maße die subacinös gelegenen "Cholangiolen" betroffen, die wegen ihrer besonderen Empfindlichkeit gegenüber entzündlichen und degenerativen Prozessen schon von Aschoff (9) als Achillesferse der

Gallenwege bezeichnet wurden (Selberg (185)). Die Infiltrate schieben sich dabei längs der Gallenkanälchen bis zu den Gallenkapillaren vor und drängen gleichzeitig die Leberzellbalken auseinander. Es kommt also durch einen relativ langsamen, aber progredient verlaufenden Prozeß zu einer für die primär biliäre Zirrhose charakteristischen Aufsplitterung der Acini von der Peripherie her. Außerdem führen die entzündlichen "cholangiolitischen und pericholangiolitischen" Veränderungen in diesem Bereich zusammen mit der Bindegewebsproliferation zu einem Zugrundegehen der läppchenperipheren Gallenwegsabschnitte, so daß nach Lauda (112) späte Narbenstadien geradezu durch ein Fehlen von Gallenkanälchen charakterisiert sind (Hoffbauer (80), Moschcowitz (144)).

Während Mac Mahon und Thannhauser (124) auf Grund des vorliegenden histologischen Befundes den Begriff einer pericholangiolitischen biliären Zirrhose einführten, lehnen Kalk (90) und seine Schule diese Bezeichnung ab, da eine "Pericholangiolitis" nach ihrer Beobachtung bei der primär biliären Zirrhose nie primär, sondern immer erst sekundär zur Ausbildung kommt. Der enormen Vulnerabilität der Schaltstücke steht jedoch nach Selberg (185) deren ebenso große Regenerationskraft gegenüber, die zum Auftreten von Gallenwegswucherungen führen kann, die aber sicherlich bei der primär biliären Zirrhose vergleichsweise seltener als bei anderen Zirrhosen vorkommen. Autoren wie Lauda (112), Movitt (146), Bevans und Batchelor (17), Mac Mahon (121) und Ahrens und Mitarbeiter (6) vertreten allerdings die Meinung, daß die zuletzt beschriebenen Veränderungen nicht zu dem typischen histologischen Bild dieser Krankheit gehören und oft bei ihr völlig fehlen, während Ricketts und Wissler (167) Gallengangsproliferationen sogar in einem relativ hohen Prozentsatz beobachten konnten. Ob sie allein durch Proliferation und Ausstülpung aus den Zwischenstücken entstehen oder ob auch rückschrittlich veränderte Leberzellen bezw. abgesprengte Leberzellgruppen diese Pseudotubuli

entwickeln, wird noch diskutiert, auch wenn durch neuere Untersuchungen wahrscheinlicher gemacht werden konnte, daß sie sich von Gallengängen und nicht von Hepatozyten ableiten (Popper und Mitarbeiter (162)).

Relativ selten beobachtet man in Läppchenperipherie und Periportalfeldern das Auftreten speicherzellähnlicher Parenchymzellen mit auffallend wabig schaumig aufgelockertem Protoplasma, die erstmals Chvostek (31) 1911 beschrieben hat (Bevans und Batchelor (17), eigene Beobachtung). Da Leberzellregenerate spärlich und meist klein sind und zunächst nur periphere Läppchenanteile geschädigt werden und außerdem stärkere Bindegewebseinbrüche fehlen, bleibt die Läppchenstruktur bei der primär biliären Zirrhose im Gegensatz zur Laennec'schen Zirrhose kennzeichnenderweise sehr lange erhalten (Mac Mahon und Thannhauser (124), Mac Mahon (121), Hardouin (71), eigene Beobachtung). Sehr häufig findet man im mikroskopischen Bild eine ausgeprägte Gitterfaserkollagenisierung, häufig aber auch eine deutliche Fibrose. Obwohl eine Ablagerung von Gallepigment in Leber- und Sternzellen und ein Nachweis von Gallezylindern zum Bild der primär biliären Zirrhose gehören, kommen immer wieder Einzelfälle vor, bei denen, wenn auch nur vorübergehend, Gallenfarbstoffablagerungen nahezu fehlen (Sherlock (187), Kalk und Wildhirt (94)). Normalerweise zeigt sich eine läppchenzentrale, oft besonders gut im Hepatogramm sichtbare, Cholostase neben zahlreichen Gallezylindern und einer fein- manchmal aber auch grobkörnigen intrazellulären Gallepigmentablagerung. Andere, klinisch aber ebenso typisch verlaufende Fälle von primär biliärer Zirrhose lassen aber besonders durch eine acinusperiphere Gallenfarbstoff- und -zylinderablagerung oder eine sogar bis zur galligen Nekrose von Leberzellen führende Gallenspeicherung zunächst an einen mechanischen Verschluß denken. Die in den Periportalfeldern gelegenen Gallengänge zeigen dagegen keine Besonderheiten. Sie sind unverändert, nicht erweitert, leer und manchmal sehr schwer zu finden (Ahrens und Mitarbeiter (6), Mac Mahon und Thannhauser (124), del Fiugo (52)).

Die Kupfer'schen Sternzellen sind vielfach ruhig, manchmal wechselnd aktiv. Zusammen mit einer diffusen und oft erheblichen Aktivierung dieser Kapillarwandzellen oder aber in Verbindung mit einer mehr herdförmigen Sternzellproliferation findet sich bisweilen Schädigung und Untergang von Leberzellen oder Leberzellgruppen. Eisen- und Fettablagerungen gehören nicht zur primär biliären Zirrhose (Ahrens und Mitarbeiter (6)). Eine Pseudoläppchenbildung kommt nur in Spätstadien der Krankheit zur Ausbildung, dann aber manchmal so stark, daß nur an Hand früherer Untersuchungsbefunde die richtige Diagnose zu stellen ist. (Sherlock (187), Hoffbauer (81)).

Wichtige Erkenntnisse über das Wesen der intrahepatischen Cholostase wurden schließlich durch die Elektronenmikroskopie erzielt (Popper und Schaffner (161), Sasaki und Ichida (175)). Hierbei zeigen sich deutliche Schädigungen der Leberzellmembranen im Bereich der "bile canaliculi" mit Abflachung der Microvilli. Dies scheint neben einer gerichteten Exkretionsstörung für Bilirubin eine weitere Ursache für die Gallenfarbstoffablagerung in der Leber zu sein. Interessanterweise finden sich dieselben Veränderungen auch bei mechanischem Verschlußikterus, während sie bei anderen Gelbsuchtstypen ohne Cholostase nicht vorhanden sind. Popper hält es daher für möglich, daß der Ikterus bei intrahepatischer Cholostase teilweise auch durch Regungitation wie beim mechanischen Verschlußikterus entstehen kann.

V Therapie:

Die intrahepatische Cholostase ist zwar für die primär biliäre Zirrhose nicht pathognomisch, da sie bei verschiedenen Lebererkrankungen auftreten kann, sie bildet aber zweifelsohne das führende Symptom dieser Krankheit. Vor der eingehenden Besprechung, der uns bei der primär cholostatischen Zirrhose zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen wollen wir uns aber kurz mit der Frage beschäftigen, welche Bedeutung allgemeinmedizinischen oder spezifisch

medikamentösen Verordnungen bei der Behandlung der intrahepatischen Cholostase zukommt, da zwischen diesem Symptom und der primär biliären Zirrhose die erwähnten engen Beziehungen bestehen. Als sich beim zweiten Weltkongreß für Gastroenterologie in München 1962 die Teilnehmer der Paneldiskussion "intrahepatische Cholostase" mit dem gleichen Problem auseinanderzusetzen hatten, zeigte sich, daß nicht nur jede Übereinstimmung in der positiven Bewertung einzelner Behandlungsverfahren fehlte (siehe folgende Tabelle), sondern daß praktisch jede der zur Debatte stehenden Therapieformen positiv, negativ oder als fraglich und unsicher beurteilt wurde.

	Royer	Caroli	Foulk	Miwa	Pavel	Sherlock	Wewalka	Popper
Diät und Vitamine	--	--	--	?	+	+	:: --	--
Bettruhe	+	?	?	+	+	--	?	?
Steroid Therapie	?	--	--	+	+	--	+ --	--
Desensibilisierung	?	?	--	?	?	--	--	?
Therapie des Juckreizes	+	+	+	--	+	+	+	+
Chirurg. Behandlung	--	+	--	--	:::	--	--	--

:: kein Alkohol
::: nach 6 Wochen

Da es bisher keine spezifische Therapie der primär biliären Zirrhose gibt, die in der Lage wäre, den fortschreitenden und deletären Verlauf der Krankheit abzuwenden, sind wir gezwungen, eine symptomatische Behandlung durchzuführen (Kalk und Wildhirt (94), Sherlock (187), Hoffbauer (80), Friedli (56)). Obwohl bei der biliären Zirrhose im Gegensatz zu anderen Zirrhoseformen kaum Leberregenerate nachweisbar sind, kann diese Tatsache sicherlich nicht in

erster Linie, und besonders nicht im Frühstadium der Krankheit für die Erfolglosigkeit der sonst üblichen Lebertherapie verantwortlich gemacht werden, auch wenn hier, wie Ahrens und Mitarbeiter (6) vermuten, Beziehungen bestehen sollten, da schon von Anfang an bei praktisch erhaltenem Leberaufbau und guter Leberfunktion keine entscheidenden Besserungen zu erzielen sind. Wenn es auch durch eine cholesterinfreie, fettarme oder eiweißreiche Diät, die allein oder zusammen mit Schilddrüsenpräparaten, Sojabohnenlezithin, Serumalbumin, Leberextrakten, Lipocaic, Folsäure, Alpha-Tocopherol, Pankreatin, Gallensäure, Inosit, Cholin, Methionin und anderen lipotropen Substanzen verordnet wurde, oder auch durch eine Aderlaßbehandlung mit Reinfusion der Erythrozyten nicht zu einer entscheidenden Beeinflussung des Krankheitsverlaufes kommt (Ahrens und Mitarbeiter (6), Ahrens und Kunkel (4), Goldbloom und Steigmann (64), Miller und Pollard (141), Spellberg und Gattas (195), Kühn, Müller und Pfister (108), Ricketts und Wissler (168), Mac Mahon und Thannhauser (124), Witzgall (219)) - auf einzelne der erwähnten Maßnahmen haben wir später noch näher einzugehen - dann entbindet uns das nicht von der Aufgabe, durch eine intensive allgemeine Therapie zu versuchen, den Patienten möglichst lange in einem guten Allgemein- und Kräftezustand zu halten (Spellberg und Gattas (195), Ahrens und Mitarbeiter (6), Jesserer und Wewalka (86), Kühn und Mitarbeiter (108)).

a) <u>Diät:</u>

Während bei der klassischen Zirrhose auch heute noch die Verordnung einer relativ eiweißreichen, kohlehydratreichen und fettarmen Diät zusammen mit einer ausreichend langen und strengen Bettruhe die Grundlage unseres therapeutischen Vorgehens darstellt (Kalk und Wildhirt (94), Siede (191)), scheint bei der primär biliären Zirrhose die Diätfrage zunächst von weitaus geringerer Bedeutung zu sein. Zahlreiche Untersucher konnten zwar durch die oft monatelange Verabreichung einer cholesterin- und fettarmen Diät keine

greifbaren Erfolge beobachten (Ahrens und Mitarbeiter (6), Goldbloom und Steigmann (64), Miller und Pollard (141), Witzgall (219)), trotzdem sollte die Kost nicht weitgehend liberalisiert werden, so wie es andere Autoren gefordert haben (Jesserer und Wewalka (86), da besonders die im Zusammenhang mit der Arteriosklerose durchgeführten Untersuchungen des Fetthaushaltes deutlich zeigen konnten, daß zwischen Art und Kaloriengehalt der Nahrung und dem Lipidgehalt des Blutes enge Beziehungen bestehen, die einer Erläuterung bedürfen.

Die bisher vertretene Meinung, daß das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin keine Bedeutung für die Höhe des Blutcholesterinspiegels habe, ist noch keinesfalls sicher bewiesen, da es scheinbar nur im Experiment durch die Zufuhr von reinem kristallinem Cholesterin nicht gelingt, die Cholesterinwerte im Blut zu erhöhen, während Cholesterin zusammen mit einer vorwiegend aus gesättigten Fettsäuren bestehenden Kost durchaus in der Lage ist, den Serumcholesterinspiegel anzuheben.

Ohne hier auf viele Einzelheiten eingehen zu müssen, läßt sich als Ergebnis zahlreicher Untersuchungen folgendes feststellen (Pezold (154), Schön (183), Berg (16)): 1. Die exogene Cholesterinzufuhr kann bei der primär biliären Zirrhose mit ihrer stark gesteigerten endogenen Cholesterinsynthese dann weitgehend vernachlässigt werden, wenn vom Patienten stark cholesterinhaltige Nahrungsmittel gemieden werden. 2. Viel wesentlicher als der Cholesterinanteil in der Nahrung ist die Menge und die Zusammensetzung des Nahrungsfettes und das Verhältnis der Fettkalorien zur Gesamtkalorienzahl, da eine fett- und kalorienarme Ernährung den Cholesterinspiegel immer absinken läßt (Seckfort (184), Oliver (151)). 3. Eine besondere Bedeutung kommt dabei den pflanzlichen Fetten, d.h. den Fetten mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Polyensäuren) zu, da eine fast lineare Beziehung zwischen der Anzahl der freien

Doppelbindungen (ausgedrückt durch die Jodzahl) und der cholesterinspiegelsenkenden Wirkung nachweisbar ist, d.h. je größer die Jodzahl eines Fettes und je höher die Cholesterinwerte des Patienten umso deutlicher ist der senkende Effekt der Polyensäuren.

Verwendet man diese Ergebnisse der modernen Arteriosklerose-forschung richtig in der Diätfestsetzung bei der primär biliären Zirrhose, indem man eine zwar kalorisch ausreichende, eiweiß- und kohlenhydratreiche, an ungesättigten Fettsäuren relativ reiche, dabei aber fettarme Ernährung verordnet, dann vermeidet man einerseits einen Kräftezerfall beim Patienten und eine Zunahme der Steatorrhoe, andererseits wird man den Cholesterinspiegel auf keinen Fall steigern, möglicherweise aber in gewissen Grenzen sogar senken können (Sherlock (188), Mac Mahon und Thannhauser (124), Goldbloom und Steigmann (64)).

Bevor wir die uns bei der primär biliären Zirrhose zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten weiter besprechen, muß aber nochmals betont werden, daß häufig Spontanschwankungen im Krankheitsverlauf die u.a. mit einem Absinken des Bilirubin- und Lipoidspiegels einhergehen können, einen Behandlungserfolg vortäuschen, so daß grundsätzlich zur exakten Beurteilung jeder neuen Therapie eine längere Beobachtungszeit angebracht ist.

b) <u>Vitamine und Kalzium:</u>

Wegen der beschriebenen Fettresorptionsstörung ist eine parenterale Verabreichung der fettlöslichen Vitamine A, D und K manchmal auch von Kalzium notwendig, um schon ein Auftreten von Mangelerscheinungen zu verhindert (Mac Mahon und Thannhauser (124), Ahrens und Kunkel (4)). Sherlock (188) empfiehlt aus dem gleichen Grund ambulanten Patienten, die keine Symptome eines speziellen Vitaminmangels zeigen, monatlich einmal 10 mg Vitamin K, 100.000 E Vitamin A und die gleiche Dosis Vitamin D zu geben. Beim Bestehen

einer verstärkten Blutungsneigung mit verminderten Prothrombinwerten, osteoporotischer oder osteomalacischer Knochenveränderungen, bei ausgeprägter Nachtblindheit oder anderen Vitaminmangelerscheinungen sind die genannten Dosen aber deutlich zu erhöhen, zumal gerade die oft sehr schmerzhaften Skeletterscheinungen sehr gut auf eine Verordnung von Vitamin D und Kalzium ansprechen (Hoffbauer (80), Jesserer und Wewalka (86), eigene Beobachtung).

c) Antibiotica:

Ob einer antibiotischen Therapie der primär biliären Zirrhose überhaupt irgendeine Bedeutung zukommt, ist noch nicht restlos geklärt und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben (Ricketts und Wissler (168)), da bisher nur wenige, fast ausschließlich französische Publikationen über gute Erfolge berichten (Hardouin (71), Cattan und Mitarbeiter (27), Fahrländer (49)), während Kühn und Mitarbeiter (108) durch Antibiotika oder Steroide oder eine Kombination beider Medikamentengruppen keine Beeinflussung des Krankheitsbildes erreichen konnten.

d) Cortisone:

ACTH, Cortison oder Cortisonderivate, deren Anwendung immer wieder als nutzlos beschrieben wurde, sollten zum mindesten versucht werden, da von verschiedenen Seiten auch über eine günstige Wirkung dieser Therapie berichtet wird. Wenn den Cortisonabkömmlingen auch keine "Heilkraft" zukommt, so scheinen sie doch gelegentlich zu einer Besserung des allgemeinen Wohlbefindens, zur Appetitzunahme und zu einer günstigen Beeinflussung der Laborwerte bei dieser biliären Zirrhose zu führen (Fahrländer (49), Carman und Giansiracusa (24), Wilson und Mitarbeiter (218), Dupuy und Mitarbeiter (40), Sherlock (187), Bogoch und Mitarbeiter (19)).

e) Behandlung des Juckreizes:

Die Beseitigung des chronischen und quälenden Juckreizes stellt ein großes, vielleicht sogar das wichtigste therapeutische Problem dar, mit dem wir bei der primär biliären Zirrhose fertig zu werden haben. Während lokale Maßnahmen praktisch immer ohne Wirkung bleiben, lassen Antihistaminika, Sedativa und Kalzium manchmal eine vorübergehende Erleichterung erkennen, so daß ein Behandlungsversuch auf jeden Fall unternommen werden sollte. (Sherlock (187,189, Kalk und Wildhirt (94), Kühn und Mitarbeiter (108), Ahrens und Mitarbeiter (6), eigene Beobachtung). Humanalbumin kann zwar den Pruritus gelegentlich mildern - vielleicht in Abhängigkeit von einer Zunahme des Blutvolumens - aber leider hält dieser Effekt selbst bei täglicher Verabreichung dieses Eiweißkörpers nur wenige Tage an (Ahrens und Mitarbeiter (6)). Eine Verordnung von Gallensäuren zur Förderung des Galleflusses, zur Linderung des Juckreizes und zur Verbesserung der Fettresorption führt zu keinem sichtbaren Erfolg, im Gegenteil unter der Therapie kommt es oft zu einer deutlichen Zunahme der Beschwerden (Kalk und Wildhirt (94), Ahrens und Mitarbeiter (6), Sherlock (187), Wildhirt (216), Hurt und Wegmann (83)). Obwohl im Bereich der extrahepatischen Gallenwege bei der primär biliären Zirrhose keine Behinderung des Gallenabflusses vorliegt, führt eine äußere Gallenfistel durch T-Drainage doch sehr häufig zu einem völligen Verschwinden des Juckreizes. Wenn also zur Klärung der Differentialdiagnose intra- oder extrahepatische Stauung eine Probelaparotomie durchgeführt wird und gleichzeitig der Pruritus stark ausgeprägt ist, sollte in solchen Fällen eine Gallenwegsdrainage für Wochen oder Monate angelegt werden, um so dem Patienten wenigstens temporär Erleichterung zu verschaffen (Fahrländer (49), Sherlock (187), Hoffbauer (81), Varco (207)).

In allen Fällen, in denen mit den bisher genannten Maßnahmen keine oder nur unbefriedigende Ergebnisse zu erzielen sind, ist man gezwungen, auf Medikamente zurückzugreifen,

deren Anwendung teilweise mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden ist. So berichten zahlreiche Autoren über ihre guten Erfolge mit Methyltestosteron, das den Juckreiz auf bisher unbekannte Art und Weise fast immer beseitigt oder stark abschwächt, außerdem aber in einem gewissen Prozentsatz nicht nur zu einem Abfall einzelner Lipidwerte, sondern auch zu einer Zunahme des Ikterus und bei Frauen zu einer Maskularisierung führt (Datta und Sherlock (35), Hurt und Wegmann (83), Ahrens und Mitarbeiter (6), Lloyd-Thomas und Sherlock (117), Hoffbauer (81), Kühn und Mitarbeiter (108), Eckart (41)). Praktisch den gleichen Erfolg kann man nach Verordnung von Noräthandrolon (Nilevar Searle) beobachten, das zwar kaum einen maskularisierenden Effekt hat und nur manchmal für geringe Menstruationsunregelmäßigkeiten verantwortlich zu machen ist, andererseits aber ebenfalls eine Erhöhung der Bilirubinwerte hervorruft. Auch von Nilevar ist nicht bekannt, wieso es juckreizstillend wirkt; da aber unter der Behandlung kein Abfall der Gesamtgallensäurenwerte oder einzelner Gallensäuren nachweisbar ist, wird ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Höhe des Gallensäurespiegels und dem vorhandenen Juckreiz zum mindesten in Frage gestellt (Datta und Sherlock (35)).

Zur Behandlung des Pruritus wird in den letzten Jahren besonders der Gallensäurenaustauschharz Cholestyramin empfohlen, dem auch bei längerer Verabreichung schädliche Nebenwirkungen fehlen sollen (Carey und Williams (23), Mashim und van Itallie (72)). Cholestyramin bindet die Gallensäuren im Darm in einem nicht resorbierbaren Komplex, fördert ihre Ausscheidung im Stuhl, entzieht sie dem enterohepatischen Kreislauf und senkt damit den Gallensäurespiegel im Blut. Das beweist aber nach Meinung von Datta und Sherlock (35) noch nicht, daß die Gallensäuren für den Juckreiz verantwortlich sind, da das Präparat möglicherweise auch die Wirkung anderer, bisher noch unbekannter juckreizfördernder Substanzen in gleicher Weise aus-

schalten könnte. Nur gelegentlich kommt es unter dieser Therapie zum Auftreten einer Steatorrhoe, häufig läßt sich dagegen ein Abfall der Serumlipide nachweisen (van Itallie und Mitarbeiter (84), Visintine und Mitarbeiter (208)). Trotz der ermutigenden Berichte, die bisher über Cholestyramin oder andere Maßnahmen zur Senkung des Plasmalipidspiegels vorliegen, hält es Foulk (53) aber auf Grund seiner Erfahrungen mit der Verordnung von ungesättigten Fettsäuren, Cholestyramin, Nikotinsäure oder Triparanol für sehr schwierig, die während der Behandlung auftretenden Veränderungen der Lipidwerte richtig zu deuten, zumal unbehandelte Patienten ähnliche Befunde als Zeichen einer Besserung oder einer Verschlechterung der Leberfunktionen oder im Rahmen ursächlich ungeklärter Spontanschwankungen der Lipidkonzentration zeigen können.

Von besonderem Interesse ist schließlich noch die Feststellung, daß nicht nur die bisher genannten Medikamente, sondern auch ungesättigte Fettsäuren zur Pruritusbehandlung herangezogen werden können. Datta und Sherlock (35), die durch eine an Linolsäure reiche Diät bei 2 von 3 Patienten nach 18 bezw. 31 Tagen ein völliges Verschwinden des Juckreizes herbeiführen konnten, vermuten, daß zwischen diesem günstigen Effekt und dem Gallensäurenstoffwechsel enge Beziehungen bestehen, da die erwähnte Diät durch einen noch unbekannten Mechanismus die Ausscheidung der Gallensäure im Stuhl erhöht. Gleichzeitig führt die Verordnung von hohen Dosen Äthyllinolat zu einem deutlichen und oft längere Zeit anhaltenden Abfall der Lipid- und Cholesterinwerte im Blut, manchmal außerdem zu einem Rückgang von Gelbsucht und xanthomatösen Hauterscheinungen (Visintine und Mitarbeiter (208), Walker und Mitarbeiter (210)).

f) Behandlung der Hyperlipidämie (Hyperphosphatidämie, Hypercholesterinämie):

Bei der primär biliären Zirrhose hat man immer versucht, die Hypercholesterinämie therapeutisch zu beeinflussen, bisher haben aber nur wenige Verordnungen einen eindeutigen Erfolg erkennen lassen. Während Heparin, das bei Hyperlipidämien durch Aktivierung und Freisetzung des sogenannten Klärfaktors eine deutliche Wirkung zeigt (Heymann (78)), praktisch überhaupt nicht in der Lage ist, die Höhe des Cholesterin- und Phospholipoidspiegels signifikant zu senken, besitzt eine Aderlaßtherapie einen zeitlich nur sehr begrenzten cholesterinsenkenden Effekt (Miller und Pollard (141)). Triparanol (= Merrell 29), das durch eine Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese den Cholesterinspiegel herabzusetzen vermochte (Seckfort (184), Moeschlin (143)) wurde inzwischen wegen zahlreicher Nebenwirkungen aus dem Handel gezogen. Der gleiche Grund, d.h. das Auftreten unerwünschter, möglicherweise toxischer Begleiterscheinungen, verbietet auch eine Herabsetzung der körpereigenen Cholesterinproduktion durch Verordnung von Phenyläthylessigsäure (Witzgall (219), Seckfort (184)). Ausgesprochen cholesterinspiegelvermindernd wirkt die Nikotinsäure. Leider wird eine routinemäßige Anwendung dieses Präparates häufig dadurch unmöglich gemacht, daß bei der erforderlichen hohen Dosierung starke vasomotorische Nebenerscheinungen auftreten (Oliver (151), Witzgall (219), Seckfort (184), Moeschlin (143)).

Während Tetrajodthyronin (Thyroxin) und Trijodthyronin normalerweise bei Hypo- und Euthyreotikern über ihre Abbaustufen Tetra- und Trijodthyroessigsäure den Blutcholesterinspiegel senken - es ist bisher allerdings noch nicht sicher, ob dieser Effekt durch eine Beschleunigung des Stoffwechsels zustande kommt - führte die Verordnung von Schilddrüsenpräparaten bei der primär biliären Zirrhose zu keinem greifbaren Erfolg (Ahrens und Mitarbeiter (6), Miller und Pollard (141), Goldbloom und Steigmann (64), Schön (183)).

Obwohl bekannt ist, daß Oestrogene einen plasmalipid- und cholesterinspiegelsenkenden Effekt haben, ist auch dieses Behandlungsverfahren bei der primär biliären Zirrhose noch recht bedeutungslos, da die erforderlichen großen Hormondosen immer mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind (Witzgall (219), Schön (183), Oliver (151), Seckfort (184)). Untersuchungen mit Oestrogenderivaten, in denen die Lipidstoffwechselwirkung verstärkt, der oestrogene Effekt gleichzeitig abgeschwächt werden konnte, lassen allerdings hoffen, daß in Zukunft allein eine Cholesterinspiegelsenkung möglich sein wird (Pezold (154)).

An der Kasseler Klinik konnte man bei Hypercholesterinämien verschiedener Genese teilweise recht gute Erfolge mit Solvosterol erzielen. Inwieweit aber der bisher von dem Präparat gewonnene günstige Eindruck auch seine Anwendung zur Behandlung von "biliären hypercholesterinämischen Zirrhosen" rechtfertigt, bleibt weiteren und langdauernden Untersuchungen vorbehalten. Ebenso ist zu klären, ob durch Sitosterin eine deutliche und vor allen Dingen anhaltende Senkung erhöhter Cholesterinwerte bei der primär biliären Zirrhose möglich sein wird, so wie es die mittlerweile über Einzelfälle vorliegenden positiven Berichte vermuten lassen. (Hurt und Wegmann (83), Wildhirt (216), Witzgall (219)). Das Sitosterin ist als Phytosterin ein Bestandteil vieler Pflanzenfette. Der Wirkungsmechanismus, mit dem besonders das genauer untersuchte Beta-Sitosterin, das sich in seiner chemischen Struktur nur gering vom Cholesterin unterscheidet, den Serumcholesterinspiegel senkt, ist noch nicht restlos bekannt. Während bisher angenommen wurde, daß diese Substanz nur die Resorption des mit der Nahrung zugeführten und des im enterohepatischen Kreislauf in den Darm gelangenden Cholesterins blockiert, ohne dabei selbst vom Körper aufgenommen zu werden,konnte durch andere Untersucher wahrscheinlich gemacht werden, daß Sitosterin nach Resorption auch eine Hemmwirkung auf die endogene Cholesterinsynthese ausübt (Schön (181), Schön und Henning (182)).

g) Operative Behandlungsmaßnahmen bei der primär biliären Zirrhose:

Da die internistische Therapie leider oft wirkungslos bleibt und meist außerdem eine deutliche Gallenstauung vorliegt, deren Ursache oft nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden konnte, wird man sich nicht selten im weiteren Krankheitsverlauf doch noch zu einem operativen Vorgehen entschließen, um einmal durch eine Revision der großen Gallenwege eine Behinderung des Gallenabflusses in diesem Bereich ausschließen zu können, zum anderen um durch eine langdauernde Drainage des Ductus choledochus nach außen einen gewissen therapeutischen Effekt zu erzielen. In Verbindung mit den geschilderten Maßnahmen bringt schließlich auch die periarterielle Neurektomie der Art. hepatica nach Mallet-Guy (Mallet-Guy und Eichholz (128)) gelegentlich noch einen zusätzlichen Erfolg.

Denselben Zweck, wie der letztgenannte Eingriff, verfolgt auch die thorakokaustische Durchtrennung des Grenzstranges und des Nervus splanchnicus, mit deren Hilfe man gelegentlich auch noch bei schweren therapieresistenten Fällen von primär biliären Zirrhose einen Rückgang der intrahepatischen Cholostase, eine Abnahme der Gelbsucht und eine vorübergehende Besserung im Krankheitsverlauf hervorrufen kann (Wildhirt (216)).

Faßt man das bisher Gesagte kurz zusammen, dann kommt man zu der Feststellung, daß leider eine kausale Therapie der primär intrahepatischen Zirrhose zur Zeit noch nicht möglich ist. Wir sind aber glücklicherweise heute schon in der Lage, durch die unterschiedlichsten Behandlungsverfahren den Krankheitsverlauf für unsere Patienten erträglich zu gestalten.

VI Differentialdiagnose und Ätiologie der primär biliären Zirrhose:

Während die Diagnose einer primär biliären Zirrhose relativ einfach zu stellen ist, wenn schon das Vollbild der Krank-

heit mit Juckreiz, Gelbsucht, Hepatosplenomegalie, xanthomatösen Hauterscheinungen und anderen zusätzlichen Symptomen vorliegt, hat man mit erheblichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zu rechnen, sobald es sich um atypisch verlaufende Fälle oder um Frühstadien der Krankheit handelt. Obwohl wir uns darüber im klaren sind wie sehr eine allzu umfangreiche Kasuistik die straffe Darstellung eines Krankheitsbildes belasten kann, haben wir im folgenden bewußt auf eine nur summarische Wiedergabe unserer Fälle verzichtet, um den Krankheitsablauf mit all seinen menschlichen, sozialen, therapeutischen und differentialdiagnostischen Problemen möglichst wirklichkeitsgetreu wiederzugeben.

Bei dem völlig uncharakteristischen Beginn der primär biliären Zirrhose ist es anfänglich nahezu unmöglich, die richtige Diagnose zu stellen, da der sehr häufig als erstes und alleiniges Krankheitszeichen auftretende Pruritus nicht an eine Lebererkrankung denken läßt und auch eine Gelbsucht oder andere noch seltener in Erscheinung tretende Frühsymptome keineswegs pathognomonisch für diese intrahepatische biliäre Zirrhose sind. Eine bei der primär biliären Zirrhose aber schon frühzeitig mehr oder weniger deutlich hervortretende Verschlußsymptomatik macht es erforderlich, diese Krankheit differentialdiagnostisch in erster Linie von den Lebererkrankungen abzugrenzen, die auch mit einer intra- oder extrahepatischen Gallenstauung einhergehen. Obwohl letztlich nur der Nachweis freier extrahepatischer Gallenwege zusammen mit dem histologischen Befund eine exakte Diagnostik ermöglicht, verbietet sich eine sofortige differentialdiagnostische Klärung durch ein chirurgisches Vorgehen, da ein solcher Eingriff in manchen Fällen, und zwar ganz besonders bei einer mit intrahepatischer Cholostase verlaufenden Virushepatitis, aber auch bei anderen Lebererkrankungen postoperativ nicht selten eine Verschlechterung hervorruft, die

sogar zum Tode Patienten führen kann (Martini (135), Wildhirt (215), Hoffbauer (80), Popper und Schaffner (160)).

Wenn auch die bisher vertretene Meinung, daß ein extrahepatischer Verschluß primär zu keiner Schädigung des Leberparenchyms führt, durch neuere Untersuchungen nicht mehr aufrecht zu erhalten ist (Schmidt und Schmidt (180)), so ist sicherlich innerhalb eines Zeitraums von 4 - 6 Wochen ein abwartendes Verhalten mit einem geringeren Risiko verbunden, als ein zu aktives Handeln. Schließlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß bei einem kleinen Prozentsatz von Kranken zu einem bestimmten Zeitpunkt selbst der Nachweis freier extrahepatischer Gallenwege in Verbindung mit allen klinischen Symptomen und biochemischen Befunden nicht ausreicht, um mit hinreichender Sicherheit die richtige Diagnose, d.h. die Diagnose einer primär biliären Zirrhose zu stellen, sondern daß gelegentlich dazu erst eine monate-, manchmal sogar jahrelange Beobachtung des betreffenden Patienten nötig ist.

Anders liegen die Verhältnisse allerdings bei einer jeder konservativen Behandlung trotzenden chronischen Cholostase, da hier häufig erst eine chirurgische Therapie eine Anregung des Gallenflusses und eine deutliche Abnahme der Gelbsucht herbeiführt (Mainzer und andere (127), Maurath und andere (137)).

Bei der anschließenden Besprechung der Krankheitsbilder, die differentialdiagnostisch von der primär biliären Zirrhose abzutrennen sind, wollen wir uns in der Regel auf die stichwortartige Erwähnung der typischen Krankheitsmerkmale beschränken, da die Mehrzahl der mit Verschlußsymptomatik einhergehenden Lebererkrankungen durch Anamnese, Klinik, Laparoskopie und Histologie, Leberfunktionsproben und enzymatische Untersuchungen ohne große Schwierigkeiten von der primär cholostatischen Zirrhose zu unterscheiden sind.

Die Hepatitis mit cholostatischem Einschlag. Sie ist gekennzeichnet:

a) durch ein typisches "hepatisches" Prodromalstadium mit gastrointestinalen, dyspeptischen Erscheinungen, rheumatoiden oder grippalen Beschwerden,
b) durch eine biochemisch und klinisch deutliche, allerdings meist nur passagere Verschlußsymptomatik, stark pathologisch ausfallende Leberfunktionsproben und einen starken Transaminaseanstieg im Serum,
c) durch die Zeichen einer schweren Hepatitis (Infiltrate in den Periportalfeldern, Sternzellaktivierung, Leberzellnekrosen) und einer Gallenstauung (Gallenfarbstoffablagerungen in den Leberzellen bis zur galligen Nekrose, Gallezylinder) im histologischen Präparat. (Dölle und Martini (39), Kalk und Wildhirt (94), Kalk (90), Wepler (213), Kühn (106), Siede (192)).

Die cholostatische Hepatose zeigt

a) ebenfalls in zahlreichen Fällen ein deutliches Prodromalstadium mit Übelkeit, Appetitlosigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen und eine charakteristische initiale Fieberzacke (Siede (192), Kalk und Wildhirt (94), Kalk (91), Kühn (106), Dölle und Martini (39), Markoff und Kaiser (132), Hoffbauer (80)),
b) typisch ist ein Versohlußsyndrom bei normalen Leberfunktionsproben. Während die Transaminasen im Serum nicht oder nur gering erhöht sind, findet man bei der Untersuchung des Enzymmusters der Leber als Ausdruck einer Parenchymschädigung ausgeprägte Veränderungen der Fermentaktivität, die sich von den Befunden bei der akuten Hepatitis nicht unterscheiden lassen (Schmidt und Schmidt (180)).
c) Die Laparoskopie zeigt wie beim Verschlußikterus eine große grüne Leber, operativ läßt sich bei der cholostatischen Hepatose kein Hindernis in den extrahepatischen Gallengängen nachweisen (Bjoerneboe und Mitarbeiter (18).

d) Diese Ikterusform tritt in einem relativ kleinen Prozentsatz der Fälle nach der Verabreichung von bestimmten Medikamenten auf und wird deshalb auch als Drogen- oder Arzneimittelikterus bezeichnet (Hanger und Gutmann (68)). Oft fehlt allerdings jede Medikamentenanamnese. Es wird deshalb mit Recht vermutet, daß auch andere bisher noch unbekannte Substanzen durch eine toxische Schädigung der Leberzelle oder im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion dieses Krankheitsbild hervorrufen können (Kühn (106), Kalk (90), Kalk und Wildhirt (94), Popper und Schaffner (160), Siede (192), Martini und Dölle (136)). Ein familiäres Auftreten einer cholostatischen Hepatose wurde bisher erst extrem selten beobachtet (Kühn (107)).

Da die cholostatische Hepatose differentialdiagnostisch eine so bedeutende Rolle spielt und in den letzten Jahren durch die zunehmende Häufigkeit ihres Auftretens auch immer mehr an Bedeutung gewinnt - sie wurde deshalb auch von Kalk als Ikterus der Zukunft bezeichnet - wollen wir uns im folgenden eingehender mit ihr auseinandersetzen und dabei vor allen Dingen, was wir bis jetzt bewußt vermieden haben, auf die Histologie, den Verlauf und die Prognose dieser Erkrankung näher eingehen.

Vorausschicken müssen wir jedoch, daß die cholostatische Hepatose laparoskopisch und histologisch oft nur in leichten Fällen und Frühstadien von den übrigen mit intra- oder extrahepatischer Cholostase einhergehenden Lebererkrankungen zu unterscheiden ist. Mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung wird die Diagnostik dann deutlich schwieriger, häufig sogar unmöglich, da sekundär auftretende Veränderungen das ursprünglich vorhandene histologische Bild verwischen können. Außerdem nimmt, und das sollte nie vergessen werden, mit anhaltender und zunehmender extrahepatischer Gallenstauung die Gefahr zu, daß es durch die Leberbiopsie zur galligen Peritonitis kommt, so daß sich die für die Diagnose

so wesentliche Punktion in Spätstadien immer dann von selbst verbietet, wenn nicht mit großer Sicherheit ein extrahepatischer Verschluß auszuschließen ist (Creutzfeldt und Kühn (34), Kühn (106), Kalk und Wildhirt (96), Wildhirt (215)).

In den Frühstadien der cholostatischen Hepatose finden sich nach Meinung von Kalk und seiner Schule - und zwar völlig unabhängig von der ätiologisch in Betracht kommenden Noxe - lediglich eine starke Gallenfarbstoffablagerung in den Leberzellen und eine Bildung von Gallezylindern in den Gallenkapillaren. Während Gallenthromben oder entzündliche Infiltrate im Bereich der Periportalfelder, gallige Nekrosen oder Reaktionen des RES zu diesem Zeitpunkt noch völlig fehlen, lassen sich in späteren Stadien zum mindesten Rundzelleninfiltrate in den Glisson'schen Feldern, eine Aktivierung der Kupfer'schen Sternzellen, Gallengangswucherungen und eine Bindegewebsvermehrung nachweisen (Kalk (90), Kalk (91), Kalk und Wildhirt (96), Wepler (213), Kühn (106)).

Im Gegensatz zu Kalk, der bei der cholostatischen Hepatose alle entzündlichen Veränderungen als Sekundärerscheinungen ansieht, glauben jedoch andere Autoren, daß bestimmte Medikamente primär nicht nur eine Cholostase, sondern gleichzeitig auch eine entzündliche Reaktion der Leber hervorrufen können (Popper und Schaffner (160), Kühn (107), Martini und Dölle (136), Markoff und Kaiser (132)). In diesem Zusammenhang muß die sogenannte cholangiolitische Verlaufform der Hepatitis erwähnt werden, die von Watson und Hoffbauer (211), Dölle und Martini (39), Siede (192,193) und Schmid (179) beschrieben wurde. Kühn (106) konnte diese "besondere Verlaufsform der Hepatitis" bisher noch nicht beobachten, Kalk lehnt ihre Existenz vollkommen ab und ist der Überzeugung, daß die beschriebenen, im Verlauf der cholostatischen Hepatose auftretenden entzündlichen Veränderungen das Vorkommen des erwähnten Krankheitsbildes nur vortäuschen, zumal sich die klinischen und morphologischen Erscheinungen in den

Anfangsstadien der cholangiolitischen Hepatitis doch weitgehend mit der Symptomatik und dem histologischen Bild der cholostatischen Hepatose decken (Kalk 90), Kühn (106), Siede (192)). Thaler (201), der ebenso wie später Siede (192) die Bezeichnung "cholangiolitisch" für diese Form der "Hepatitis" ablehnt, da in einem Teil der schon von Watson und Hoffbauer (211) publizierten Fälle nicht nur cholangiolitische Veränderungen, sondern überhaupt Entzündungszeichen vollkommen fehlten, ist wiederum der Ansicht, daß es sich beim sogenannten cholangiolitischen Typ der Virushepatitis nur um eine protrahierte Verlaufsform der gewöhnlichen Hepatitis handelt.

Dieser Krankheit kommt aber völlig unabhängig von den bisher geäußerten ätiologischen Erwägungen unter einer bestimmten Voraussetzung eine ganz besondere Bedeutung zu. Setzen wir, wie Kalk es auch tut, voraus, daß die cholangiolitische Hepatitis identisch ist mit der cholostatischen Hepatose, dann unterstützt die Beobachtung verschiedener Autoren (Watson und Hoffbauer (211), Siede (193), Markoff und Kaiser (132)), daß die cholangiolitische Verlaufsform der Hepatitis in eine primär biliäre Zirrhose übergehen kann, die immer wieder geäußerte Behauptung Kalks, daß die cholostatische Hepatose zwar ausheilen, in einem Teil der Fälle aber chronisch werden und zur primär biliären Zirrhosen führen kann.

Eine Vielzahl von Autoren ist sich mit Kalk darüber einig, daß die cholostatische Hepatose aus einem akuten in ein chronisches Stadium übergehen kann, das häufig erst nach monatelangem Verlauf zur Ausheilung kommt (Havens (74), van Ommen und Brown (152), Hurt und Wegmann (83), Stacey und Mitarbeiter (197), Dölle und Martini (39), Meythaler und Heilmann (140), Siede (192), Popper und Schaffner (160), Markoff und Kaiser (132), Azima und Ogle (11), Mahoux und Vandecan (125), Maier und Rüttner (126), Read und Sherlock (166), Read und Mitarbeiter (165)). Die Spätstadien der cholostatischen Hepatose sind klinisch kaum noch von einer

primär biliären Zirrhose abzugrenzen, anamnestisch und morphologisch ist eine differentialdiagnostische Trennung aber in einem größeren Prozentsatz möglich, selbst wenn man in Betracht zieht, daß cholostatische Hepatose und Hepatitis mit cholostatischem Einschlag durch Sekundärveränderungen histologisch später das gleiche Bild bieten können. Trotz dieser erwähnten scheinbaren Übereinstimmung konnten andere Fragen aber keinesfalls einheitlich geklärt werden, da nicht nur die Prognose der cholostatischen Hepatose völlig unterschiedlich beurteilt wird, sondern auch die Stellung, die dieser Krankheit in der Ätiologie der primär biliären Zirrhose zukommt. Sherlock (188,189) spricht von einem gutartigen Verlauf des Arzneimittelikterus, lehnt jeden ätiologischen Zusammenhang zwischen primär biliärer Zirrhose und cholostatischer Hepatose generell ab und führt die beim Arzneimittelikterus beschriebenen Todesfälle weniger auf die cholostatische Hepatose zurück, als auf die Erkrankungen, die zur Verordnung der betreffenden Arzneimittel geführt haben. Sie räumt aber ein, daß man bei den früher beobachteten Fällen von primär biliärer Zirrhose aus Unkenntnis der hier diskutierten Problematik sicherlich eine Medikamentenanamnese nicht mit der gleichen Gründlichkeit wie heute erhoben habe und hält es außerdem nicht für ganz ausgeschlossen, daß methyltestosteron- oder nilevarähnliche Substanzen kurz vor oder nach der Menopause im Organismus entstehen und so zur primär biliären Zirrhose führen könnten. Andere Autoren wiederum sehen zwar auch die Prognose der cholostatischen Hepatose als gut an und empfehlen deshalb bei der Annahme einer Zirrhose nach Arzneimittelikterus sehr vorsichtig zu sein, beschreiben aber andererseits selbst Fälle, die nach Jahren "an die Entwicklung eines chronischen Leberleidens - Zirrhose - denken lassen" (Dölle und Martini (39)), bezw. "allmählich in eine biliäre Zirrhose übergehen" (Siede (192)).

Im Gegensatz dazu hält Kalk die Prognose der cholostatischen Hepatose für zweifelhaft bis schlecht, denn nur ein Teil der

Fälle hielt seiner Meinung nach aus, andere verlaufen therapieresistent und rezidivierend und gehen in eine primär biliäre Zirrhose über. Damit kann und soll allerdings nicht behauptet werden, daß der Arzneimittelikterus als alleiniges Vorstadium der primär biliären Zirrhose anzusehen ist, da die cholostatische Hepatose - wie wir schon früher betont haben - ursächlich ja nur gelegentlich auf die Einnahme von Medikamenten zurückzuführen ist, während meistens die ätiologisch in Betracht kommende Schädigung unbekannt bleibt (Kalk (90), Kühn (106)). Ob und inwieweit einer abortiv und anikterisch verlaufenden cholostatischen Hepatose, auf die Gutmann (67) sowie Kalk und Ulbricht (93) aufmerksam gemacht haben, als Vorstadium der primär biliären Zirrhose eine besondere Bedeutung zukommt, müssen weitere Beobachtungen und Untersuchungen zeigen. Möglicherweise führen aber gerade diese Formen ebenso unbemerkt oder unerkannt zur primär biliären Zirrhose wie die anikterische Hepatitis zur klassischen Zirrhose.

Diese Feststellung, daß der Arzneimittelikterus nach monate- oder manchmal sogar jehrelangem Verlauf schließlich in ein Krankheitsstadium übergehen kann, das sich klinisch vollkommen mit der primär biliären Zirrhose deckt, wurde aber nicht nur von Kalk gemacht, sondern konnte inzwischen von verschiedenen Seiten bestätigt werden (Kohn und Myerson (103), Benhamou und Mitarbeiter (15), Melrose und Roy (138), Siede (192,193), Myers und Mitarbeiter (149), Beattie und Mitarbeiter (14), Chanutin und Ludewig (30), Stolzer und Mitarbeiter (200), Loeper und Varay (118), Gutmann (67), v.d.Emden (44), Hurt und Wegmann (83), Read und Sherlock (166)). Bei diesen Patienten besteht allerdings bisweilen eine deutliche Diskrepanz zwischen dem klinischen und dem histologischen Befund, da morphologisch selbst bei eindeutiger und ausgeprägter klinischer Symptomatik nicht immer die erwarteten charakteristischen Veränderungen der primär biliären Zirrhose, sondern nur relativ geringe periportale Infiltrate, eine

Fibrose, eine Gallenstauung, sowie "cholangiolitische bezw. pericholangiolitische Prozesse" nachweisbar sind. Diese Beobachtung und die Tatsache, daß die aus einem Arzneimittelikterus entstandene primär biliäre Zirrhose oft noch nach Jahren deutlich gebessert, ja sogar klinisch geheilt werden kann, veranlaßte manchen Autor, einen Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten ganz abzulehnen, zum mindesten aber diese Frage sehr skeptisch und zurückhaltend zu beurteilen.

Faßt man das Gesagte zusammen, so ist man auf Grund der vorliegenden Literaturangaben und unserer eigenen Beobachtungen sicherlich ebensowenig berechtigt, die primär biliäre Zirrhose nur als Folge eines Arzneimittelikterus anzusehen - wir haben das früher schon einmal betont - wie man umgekehrt nicht jeden ätiologischen Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten ablehnen kann. Außerdem führt die primär biliäre Zirrhose im Gegensatz zu der herrschenden Lehrmeinung nach unserer bisherigen Erfahrung selbst nach jahrelangem Krankheitsverlauf nicht immer unaufhaltsam zu Tode, sondern ist in ihrer Prognose sicherlich weitgehend abhängig von der auslösenden Noxe.

Gerade weil uns bislang ausschließlich die Frage beschäftigt hat, ob die cholostatische Hepatose als Ursache der primär biliären Zirrhose anzusehen ist oder nicht, darf nicht unerwähnt bleiben, daß einige Autoren in einem Teil der Fälle auch einen Übergang einer Hepatitis in eine primär biliäre Zirrhose für durchaus möglich halten (Fahrländer (49), Mac Phee (156), Kühn und Mitarbeiter (108), Popper und Schaffner (160), Markoff und Kaiser (132)). Auch Kalk und Wildhirt (94) halten diese Entwicklung für denkbar, obwohl sie in ihrem Krankengut noch nie beobachten konnten, daß eine Hepatitis mit cholostatischem Einschlag zu der erwähnten Zirrhoseform führt. Magyar und Mollnar (120), Spellberg und Gattas (195), Kallai und Cerlek (99), Watson und Hoffbauer (211) gehen sogar noch weiter und sehen das Auftreten einer primär

cholostatischen Zirrhose nur als Hepatitisfolge an. Del Fiugo (52), Ricketts und Wissler (168) lehnen es dagegen ganz ab, die primär cholostatische Zirrhose als Endstadium einer Virushepatitis anzuerkennen.

Mackay (119), der bei der primär biliären Zirrhose stark erhöhte Titer von zirkulierenden, komplementbindenden Antikörpern gegen menschliche Gewebsantigene - Leber, Niere - nachweisen konnte, hält es wiederum für sehr wahrscheinlich, daß bei dieser Krankheit,ähnlich wie bei der Hashimot-Thyreoiditis, dem Sjögren Syndrom, der lupoiden Hepatitis und dem Erythematodes visceralis Autoimmunisierungsvorgänge eine wesentliche, vielleicht sogar entscheidende Rolle spielen. Falk (50) vertritt auf Grund der Beobachtung von 10 eigenen Fällen schließlich die Überzeugung, daß zwischen dem rheumatisch-hyperergischen Formenkreis und der primär biliären Zirrhose enge Beziehungen vorliegen müssen.

Die Autoren jedoch, die in ihrem Krankengut weder ein familiäres Auftreten der primär biliären Zirrhose beobachten konnten, noch glauben, feste ätiologische Beziehungen zur Hepatitis, zu hormonellen Störungen oder toxischen Schädigungen, zu Ernährungsstörungen oder einer Mangelernährung, zu allergischen Vorgängen oder zu anderen anamnestisch immer wiederkehrenden leberschädigenden Faktoren feststellen zu können, halten die Ätiologie der primär cholostatischen Zirrhose noch immer für ungeklärt. (Ahrens und Mitarbeiter (6), Sherlock (188), Dupuy und Mitarbeiter (40), Girard und Mitarbeiter (63), Shay und Harris (186), Lauda (112), Friedli (56), del Fiugo (52), Hoffbauer (81), Miller und Pollard (141), Bevans und Batchelor (17), Kühn und Mitarbeiter (108)).

Kehren wir jetzt zur Differentialdiagnose der primär biliären Zirrhose zurück, dann bleiben noch außer der bisher erwähnten Hepatitis mit cholostatischem Einschlag und der cholostatischen Hepatose die chronisch rezidivierende Cholangitis, verschiedene Zirrhoseformen und auch die Haemochromatose zu

besprechen. Auf den Verschlußikterus, das Verschlußsyndrom bei Fettleber, das Dubin-Johnson-Syndrom und die mit Lipiderhöhung und xanthomatösen Hauteinlagerungen einhergehenden Stoffwechselerkrankungen gehen wir in diesem Zusammenhang bewußt nicht mehr ein, da diese Krankheitsbilder sicherlich ohne allzu große Schwierigkeiten von der primär cholostatischen Zirrhose abgrenzbar sein dürften.

Die chronisch rezidivierende Cholangitis bietet nicht immer einen eindrucksvollen Krankheitsverlauf und eine charakteristische Symptomatik, sondern kann besonders bei älteren Menschen recht stumm, wenig typisch und sehr schleichend verlaufen.

a) Sie tritt häufiger bei Frauen als bei Männern - meist erst nach dem 50. Lebensjahr - auf und geht mit Juckreiz, chronisch rezidivierenden Ikterus (etwa 80 %), Fieberschüben (etwa 60 %), Schmerzen (etwa 35 %), Leber- und Milzschwellung einher (Kalk und Wildhirt (95)).

b) Die Leberfunktionsproben fallen nur in etwa 55 % der Fälle positiv aus. Die Serumeiweißwerte sind lange normal, am häufigsten zeigt die BSP pathologische Werte. BSG meist stark beschleunigt. Alkalische Phosphatase auch zwischen den Krankheitsschüben so gut wie immer erhöht. Keine komplette Gallenabflußbehinderung. Stuhl nie acholisch; BSP-Ausscheidung über die D-Sonde vorhanden, aber verzögert.

c) Laparoskopisch: Leber selbst bei histologisch schon vorhandenem zirrhotischem Umbau mit ziemlich glatter Oberfläche, mehr oder minder grün gefärbt bezw. grün gefleckt. Adhäsionen von der Leberoberfläche zum Peritoneum meist ebenso vorhanden wie umschriebene Kapselverdickungen der Leberserosa.

d) Histologischer Befund: Zirkulär im Periportalraum angeordnetes Bindegewebe mit nur geringer Neigung zum Einbruch in die Leberläppchen. Zunächst mehr Ausbildung einer periportalen Fibrose. Entzündliche Infiltrate um Gallenwege in Glisson'schen Feldern und Mitbeteiligung der Gefäße

in diesem Bereich (Arteriitis bei Cholangitis). Wechselnd starke Gallenfarbstoffablagerung in Leberzellen. Gallenzylinder besonders in der Läppchenperipherie, manchmal auch in den Gallenwegen der Periportalfelder (Kalk und Wildhirt (97)).

Wenn auch die ursprünglich von Mac Mahon und Thannhauser (124) geäußerte Vermutung, daß alle bei Männern auftretenden primär biliären Zirrhosen mit großer Wahrscheinlichkeit Haemochromatosefälle darstellen, inzwischen mehrfach widerlegt wurde, so kann es, wie wir selbst beobachten konnten, doch immer wieder vorkommen, daß beide Krankheiten miteinander verwechselt werden.

Die Haemochromatose oder, wie sie Kalk (92) genannt hat, die Siderophilie, beginnt

a) uncharakteristisch mit Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit und Oberbauchschmerzen. Bei manchen Patienten treten außerdem unklare Fieberschübe und Durchfälle auf.
b) Die durch einen vermehrten Eisen- und Melaningehalt hervorgerufene rauch-grau-braune Pigmentierung der Haut, die im Gegensatz zu den anderen Kardinalsymptomen dieser Erkrankung - Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Hypogenitalismus - schon frühzeitig auftreten kann (Wildhirt (217)), findet sich in den allerersten Krankheitsstadien zunächst als Braunfärbung der Haut am Nagelbett der Finger- und Zehennägel.
c) Der Serumeisenspiegel ist bei der Siderophilie deutlich erhöht. Normale Serumeisenwerte kommen allerdings sehr selten vor. Die Eisenbindungskapazität des Serums ist herabgesetzt. Juckreiz und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase fehlen bei der Haemochromatose stets. Latente Zuckerstoffwechselstörungen lassen sich relativ früh und häufig nachweisen.
d) Obwohl die beschriebene intensive Hautpigmentierung, eine Vergrößerung und Konsistenzzunahme der Leber und Milz, eine leichte Bilirubinerhöhung, eine vermehrte BSP-Retention im Serum bei sonst normalen Leberfunktionsproben

(bei der sekundären Haemochromatose findet man allerdings pathologische Werte) zusammen mit den erwähnten unklaren Frühsymptomen vorübergehend durchaus das Bild einer primär biliären Zirrhose vortäuschen können, so lassen sich beide Krankheiten - ganz unabhängig von einer im Einzelfall auch sonst unterschiedlichen Symptomatik - doch durch den histologischen Befund mit absoluter Sicherheit voneinander unterscheiden, da die für die Siderophilie charakteristische massive Eisenablagerung in der Leber bei der primär biliären Zirrhose immer fehlt.

Von der primär cholostatischen Zirrhose sind differentialdiagnostisch aber nicht nur die bisher genannten Lebererkrankungen abzugrenzen, sondern vor allen Dingen auch die sekundär cholostatische Zirrhose, die cholangitische Zirrhose und in seltenen Fällen sogar einmal eine mit intrahepatischer Cholostase einhergehenden Laennec'sche Zirrhose. Für die Diagnostik ist dabei entscheidend, daß die letztgenannte Zirrhose zunächst ganz von dem klinischen und histologischen Bild der Ersterkrankung beherrscht wird. Erst später treten dann allmählich die Zeichen einer Gallenstauung zusätzlich auf, um dann aber noch sehr deutlich in den Vordergrund des ganzen Krankheitsgeschehens zu treten.

Ob allerdings bei dieser Sonderform der klassischen Zirrhose - wir sprechen in diesem Fall von einer klassischen Zirrhose mit sekundärer Cholostase und nicht von einer biliären Zirrhose - so wie Kalk und Wildhirt (94) vermuten, der zirrhotische Umbau der Leber durch eine Verminderung des Gesamtgallengangsquerschnitts langsam zur intrahepatischen Stauung und der damit verbundenen Symptomatik führt, oder ob eine zusätzliche toxische Schädigung der Leber dieses Bild hervorruft, wird sicherlich auch im Einzelfall nicht immer mit genügender Sicherheit zu entscheiden sein.

Auf die cholangitische Zirrhose brauchen wir an dieser Stelle nicht mehr näher einzugehen, da sie als Folge der chronisch rezidivierenden Cholangitis von dieser meist nur durch den histologischen Befund und, sehen wir einmal von einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ab, weniger durch die Klinik zu unterscheiden sein wird. Die sekundär cholostatische Zirrhose, die durch eine lang anhaltende, meist komplette Gallenstauung herbeigeführt wird, verläuft ganz unter dem Bild des Verschlußikterus mit starkem Hautjucken, hochgradiger Gelbsucht, Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Cholesterinwerte, acholischem Stuhl, ganz fehlender oder stark verzögerter BSP Ausscheidung durch die D-Sonde, erhöhtem Serumkupferwert bei normalem Serumeisenspiegel und lange Zeit unverändertem Serumeiweißbild. Schließlich können nach oft monatelangem Krankheitsverlauf die Zeichen der zusätzlichen Leberschädigung und der durch Sekundärinfektion entstandenen Cholangitis das ursprüngliche Bild noch grundlegend abändern bezw. verwischen.

Mit allen uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Maßnahmen, von denen wir nur die sorgfältige Anamnese, die Carolisonde, die Laparoskopie, gegebenenfalls mit laparoskopischer Cholangiographie und bei allen unklaren Fällen in erster Linie die Probelaparotomie erwähnen wollen, müssen wir aber gerade bei all diesen mit Gallenstauung einhergehenden Lebererkrankungen versuchen, uns über Art und Ort der vorliegenden Abflußbehinderung zu informieren, da die Prognose dieser Leiden immer dann sehr schlecht ist, wenn es nicht gelingt, die Ursache einer Gallenstauung im Bereich der extrahepatischen Gallengänge zu beseitigen. Umgekehrt kommt es aber, und das soll abschließend nochmals ganz besonders hervorgehoben werden, selbst bei fortgeschrittener extrahepatisch bedingter cholostatischer Zirrhose immer dann zu einer deutlichen Besserung, ja sogar zu einer klinischen Heilung, wenn es gelingt, durch ein operatives Vorgehen ein Hindernis im Bereich der Gallenwege zu entfernen, zum mindesten aber zu umgehen (Kalk und Wildhirt (94)).

VII Schlußbetrachtung:

Die primär biliäre Zirrhose ist, wie wir zu zeigen versucht haben, ein klar definiertes Krankheitsbild, das mit einer charakteristischen klinischen Symptomatologie einhergeht, hinsichtlich seiner Ätiologie jedoch noch weitgehend ungeklärt ist. Als bewiesen kann gelten, daß diese Zirrhose sich aus einer cholostatischen Hepatose, also etwa einem Arzneimittel- oder Schwangerschaftsikterus heraus entwickeln kann, auch wenn sich gerade die so entstehenden primär biliären Zirrhosefälle durch ihre offenbar bessere Prognose von den ätiologisch völlig ungeklärten Krankheitsfällen zu unterscheiden scheinen. Wenn außerdem auch die Einwirkung hormoneller Faktoren einigermaßen sicher ist, da das weibliche Geschlecht bei weitem häufiger erkrankt als das männliche, dann sollte uns das, wie schon erwähnt, aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß bei der überwiegenden Mehrzahl aller Krankheitsfälle trotz aller Bemühungen die ätiologisch bedeutsamen Faktoren noch unbekannt sind oder unerkannt bleiben.

Der Krankheitsverlauf ist außerordentlich protrahiert, oft rezidivierend, die Prognose letzten Endes bei einem Großteil der Patienten schlecht, schlechter jedenfalls als bei anderen Zirrhoseformen. Unsere therapeutischen Einwirkungsmöglichkeiten - konservativer oder operativer Art - sind leider gering und erschöpfen sich meist in symptomatischen Maßnahmen. Angesichts dieses unbefriedigenden Erfolges muß für die Zukunft besonderer Wert auf die Prophylaxe und Früherkennung gelegt werden, z.B. durch Vermeidung von Drogen deren toxische Wirkung auf die Leber bekannt ist.

Um die ganze Problematik der primär biliären Zirrhose darzulegen und um die großen Schwierigkeiten bei der Diagnostik und Therapie dieser Krankheit deutlich werden zu lassen, geben wir im Anhang eine ausführliche Kasuistik der an der Medizinischen Klinik des Stadtkrankenhauses Kassel von 1950 - 1961 beobachteten Fälle von primär biliärer Zirrhose wieder.

Von den erwähnten 17 Fällen betrafen 4 Männer und 13 Frauen. Das Alter der Männer lag meist unter dem 30. das der Frauen sehr häufig zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

Die Ätiologie der primär biliären Zirrhose blieb auch in dem hier beobachteten Krankengut fast immer ungeklärt. Da aber bei 3 Patienten eine Arzneimittelanamnese vorlag - eine Behandlung mit Neosalvarsan, Barbituraten oder Phenothiazinkörpern konnte nachgewiesen werden - und bei einer Patientin ein Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsikterus deutlich war, liegt die Vermutung sehr nahe, daß sich bei diesen 4 Patienten die primär biliäre Zirrhose aus einer cholostatischen Hepatose entwickelt hat.

Bei der zunehmenden Verbreitung toxischer Leberleiden mit intrahepatischer Cholostase ist damit zu rechnen, daß auch die primär biliäre Zirrhose häufiger auftritt. Es erschien uns daher sinnvoll, die Problematik dieses Krankheitsbildes einmal umfassend darzustellen und zu versuchen unsere Erkenntnisse hierüber zu erweitern.

VIII Kasuistik:

1. Fall.

R.K. Kraftfahrer geb. 20.1.1931 Aufn.Nr. 24982/57.

F.A.: o.B. E.A.: Der Patient erkrankte an einer Lues. Nach einer Neosalvarsan-Kur trat ein Ikterus mit starker Abgeschlagenheit und Hautjucken auf; nach einer sehr hartnäckigen und schweren Furunkulose, die im April 1957 abklang, kam es zu einer erheblichen Xanthomatose. Bei wechselnd starker Gelbsucht lagen die Leberfunktionsproben im Normbereich, nur die Bromthaleinretention fiel mit 30% nach 45 Minuten pathologisch aus. Das gerinnungsphysiologische Bild entsprach dem eines Verschlußikterus. Das Krankheitsgeschehen wurde als cholostatische Hepatose aufgefaßt.

Aufnahmebefund am 31.7.1957: 26-jähriger Patient in schlechtem Allgemeinzustand. Appetit gut. Geringe Gewichtsabnahme. Außer einigen Lebersternchen keine Leberhautzeichen. Zahlreiche xanthomatöse bis hirsekorngroße Einlagerungen am ganzen Körper, besonders im Gesicht und an den Armen. Leber (H) 5 Qf.++, Milz (L) 2 Qf.++.

Bsg. 101/130 mm	Alb. 4,0 g%	Fg.+++
Hb. 74%	Glob.4,33 g%	Bil. 14,4 mg%
Ery. 3,75 Mill.mm^3	TM 50 mg%	direkt: +++
Leuko. 9.400 mm^3	Gros.R.0,9-1,9 ml HL	alk.P. 112 KAE
Ges.E. 8,33 g%	Thy. ++	Ges.Chol. 278 mg%

Laparoskopie: Dr. Wildhirt: Beide Leberlappen sehr stark vergrößert. Der rechte L. steht auch bei angelegtem Pneumoperitoneum noch 5 Qf. unterhalb des rechten Rippenbogens. Oberfläche braun bis leicht olivgrün, glatt, nur wenig granuliert. Gallenblase normal groß, wandverdickt. Milz deutlich vergrößert.

Lap.Diagnose: Makroskopisch das Bild einer cholostatischen Hepatose. Ob eine komplette biliäre Zirrhose schon vorliegt, läßt sich makroskopisch nicht entscheiden.

Histologie: 4998/57 - Dr. Opitz: Deutliche Verbreiterung der Periportalfelder. Es besteht aber im Gegensatz zur chronischen Hepatitis nicht nur eine Vermehrung, sondern auch eine starke ödematöse Durchtränkung bezw. Auflockerung des Bindegewebes. Pseudotubuli sind in großer Zahl nachzuweisen, vor allem im Grenzbereich zum Parenchym. Die für eine Hepatitis typischen Infiltrateinbrüche fehlen, obwohl sich Bindegewebsausläufer zwischen den Leberzellbalken finden. Im Grenzbereich Parenchym-Bindegewebe zeigt sich häufig Zelluntergang. Als Ausdruck der Cholostase in den Gallekapillaren ausgesprochen grobe Gallezylinder. Körniges Gallepigment findet sich in Sternzellen und untergehenden Leberzellen. Eisen nicht nachzuweisen, Sternzellen aktiviert. Auffallend das schaumig aufgelockerte Protoplasma mancher Leberzellen.

Beurteilung: Cholostatische Hepatose mit fortgeschrittenem Parenchymumbau, den man sicherlich schon im Sinne einer biliären Zirrhose deuten kann. Typische Pseudoläppchen, wie sie bei posthepatitischen Zuständen auftreten, fehlen hier.

	27.8.	11.9.	17.10.	19.11.	10.12.	8.1.	17.2.	10.3.	
Bsg.	73/112	72/115	75/111	82/115	90/120	105/130	54/100	80/113	mm
Bil.	11,1	12,8	14,9	17,7	16,3	15,6	12,8	12,2	mg
alk.P.	--	95	120	--	--	100	100	143	KA
TM	60	--	100	90	70	60	80	--	mg
Chol.	--	369	360	480	295	--	--	301	mg
Gros.R.	0,5-1,52	--	1,1-2,13	0,68-1,72	0,3-1,30	0,4-1,40	1,1-2,13	--	ml
Ges.E.	8,9	--	7,9	7,1	7,7	9,8	8,2	--	g
Alb.	4,2	--	4,3	4,25	4,1	4,4	5,2	--	g
Glob.	4,7	--	3,65	2,85	3,6	4,5	3,0	--	g
H. 5 QF	++		5 QF++		5 QF		6 QF++		
L. 3 QF	++		2 QF++		1-2"+		3 QF++		

Im Harn Gallenfarbstoffe stark vermehrt. D-Sondierung: A-Galle Bil.2,5 mg%, B-Galle 18 mg%. Ösophagus und Magen röntgenologisch oB. Letztes Blutbild: Hb. 85%, Ery. 4,24 Mill. mm^3, Leuk.: 8.400 mm^3.

Therapie: Diät, Bettruhe, feuchtheiße Leibumschläge. Außerdem z.T. Hepsan mit Laevosan, z.T. Decholin, Laevohepan und Laevosan i.V.. D-Ablaufsonden mit anschließenden Galleduschen wurden regelmäßig, vorübergehend sogar täglich, verordnet. Leberschutztröpfe, Gallentee und Felicur, Niconacid in hohen Dosen, Euphyllin und Purinor unterstützten die Basistherapie. Insgesamt wurden 950 mg. Prednisolon, verteilt über einen längeren Zeitraum, eingenommen. Während es unter einer cholesterinarmen Diät zu einem Absinken des Cholesterinspiegels kam, erreichten die Cholesterinwerte bei normaler Diät wieder Werte um 300 mg%. Unter dieser sehr intensiven Therapie - am 9.11.57 wurde zusätzlich eine Grenzstrangkaustik durchgeführt, die jedoch ohne Erfolg auf die Cholostase blieb - konnte keine Besserung des Krankheitsverlaufes erzielt werden.

Bei der Entlassung des Patienten, die in unverändertem bezw. nur in gering gebessertem Allgemeinzustand erfolgte, war ein Rückgang der Xanthome zu beobachten.

Im Mai 1959 wurde der Patient zu einer Kontrolluntersuchung aufgenommen. Er fühlte sich wohl und hatte ungefähr 20 Pfd. zugenommen. H: 5 QF++, L: 2 QF+, Ges.Bil.5,4 mg%, Ges.Chol. 174 mg%, alkP.90 KAE. Eine Leberpunktion wurde während dieser Kontrolle nicht durchgeführt. Cholesterin, Bilirubin und alkalische Phosphatase zeigten abfallende Werte, die übrigen Leberfunktionsproben waren, wie es ja zum Bild der cholostatischen Hepatose bezw. zum Frühstadium einer biliären Zirrhose paßt, nach wie vor nur wenig verändert.

Epikrise: Bei dem 26-jährigen Patienten war im 24.Lebensjahr nach einer Neosalvarsankur ein Ikterus mit Verschlußsymptomatik aufgetreten. Für eine Serumhepatitis in Form einer Hepatitis mit cholostatischem Einschlag ergaben sich keine Anhaltspunkte. Während klinisch an eine cholostatische Hepatose gedacht wurde, lag histologisch schon eine primär biliäre Zirrhose vor. Eine intensive stationäre Behandlung brachte nur eine geringe Besserung. Eine konsequente ambulante Weiterbehandlung führte jedoch zu einer deutlichen subjektiven und objektiven Besserung, obwohl von einer Heilung noch keinesfalls gesprochen werden konnte.

2. Fall.

A. geb.K. geb. 23.3.15 Hausfrau. Aufn.Nr. 18650/60

F.A. und E.A. mit Ausnahme der Lebererkrankung: o.B.. 2 normale Geburten. Seit einem Jahr Menopause ohne Beschwerden. 1951 wanderte Frau A. in "gesundem Zustand" nach Kanada aus. 1955 traten Durchfälle, starke Blähungen, Hautjucken und Schmerzen im Oberbauch auf. Es wurde eine Leberzirrhose festgestellt. Nach dem Auftreten einer Gelbsucht diagnostizierte

man durch Leberpunktion keine Zirrhose mehr, sondern eine chronische Hepatitis. 1959 wurde wegen des Verdachtes auf Gallensteine eine Probelaparotomie durchgeführt. Es fanden sich keine Konkremente, aber wiederum eine chronisch entzündete Leber. Postoperativ wurde die Patientin stärker gelb, es kam zum Auftreten von Aszites. Im August 1960 sah sich Frau A. durch starke Hämorrhoidalblutungen, den deutlichen Ikterus, Leib- und Beinschwellungen und ihren schlechten Allgemeinzustand veranlaßt, nach Europa zurückzukehren.

Der kanadische Arzt, der die Patientin seit 1957 betreut hatte, berichtete, daß seit Juli 1959 bei normalen Leberfunktionsproben immer ein intensiver Ikterus bestand. Eine Untersuchung im August 1960 brachte folgende Werte: Bil. 18 mg%, Serumtransaminasen 280 E, Alb. 3,9 g %, Glob. 3 g %, Hb. 62 %, Rest-N 14 mg%.

Behandelt wurde die Patientin mit einer fett- und salzarmen Diät unter Zulage von Vitamin-B-Komplex, Vitamin-K, Hydrochlorothiazid und Kaliumchlorid. Außerdem hatte sie postoperativ täglich 40 mg. Prednison bekommen. Mit Ausnahme einer anfänglichen subjektiven Besserung konnte ein positiver Effekt dieser Therapie auf den Krankheitsverlauf nicht beobachtet werden.

Aufnahmebefund: (20.10.60 bis 3.1.61). Sehr schlechter Ernährungszustand. Deutlicher Ikterus. Spider an Rücken, Hals und über dem Brustbein. Xanthelasmen an beiden Augenlidern, Xanthome besonders an der Brust. Weißnägel ohne Lunula. Fehlende Achselbehaarung. Daneben andere Hautveränderungen, die von Herrn Prof. Dr. Wulf - Dermatologische Abteilung, Stadtkrankenhaus Kasse - als Lichen amyloidodes oder exzessiver Vitamin-A-Mangel angesehen wurden. L 3 QF++, H 9 QF++ - +++, Urin dunkel, Stuhl acholisch, mehrmals täglich. Rö: Magen und Ösophagus o.B.. Schwere Osteoporose der LWS mit Kompression und keilförmiger Deformierung mehrerer LWK.

Hb. 43%=6,8 g %	Fe. 56 γ%	Ges.E 6,7 g %	
Ery.3 Mill.mm^3	GOT 6.89BE/ml	Alb. 2,8 g %	
Leuko.5.100 mm^3	GPT 3,60BE/ml	Glob.3,9 g %	
Thromb.137000 mm^3	alk.P.4,56 BLE	Elph.Alb.	36,0 rel.%
K.12,3 mg%	Chol.286 mg%	α_1	4,0 rel.%
Bil.9,8 mg%	Gal.P. normal	α_2	7,0 rel.%
	TM 30 mg%	β	12,0 rel.%
		γ	41,0 rel.%

Gerinnungsstatus: Recalzifizierungszeit 2'2'', Blutungszeit 3'40'
Hep.Toleranztest 3'1'', Gerinnungszeit 8'
Thromboplastinzeit n.Quick 34%
Faktor V Aktivität 45% Faktor VII Aktivität 40%
Hitzefibrin 0.03 cm^3 = 240 mg Kjeldahlfibrin
Antithrombinzeit verlängert.

Laparoskopie: 28.10.60 - Prof. Dr. Kalk: Aszites. Durch Verwachsungen Überblick zum rechten Leberlappen nicht möglich. Linker Lappen in allen Durchmessern vergrößert, starr, Oberfläche unregelmäßig gehöckert, Farbe grün. Milz: stark vergrößert. Starke Zeichen portaler Hypertension mit Gefäßerweiterungen im Netz, Ligamentum teres und falciforme hepatis, in den Oberbauchadhäsionen und im Peritoneum parietale der vorderen Bauchwand. Keine Punktion wegen der Gefahr einer Blutung und des Gallenaustrittes.

Lap.-Diagnose: Weit fortgeschrittene primär biliäre Zirrhose.

Therapie: Dauertropfinfusionen mit Laevosan - DTI, Laevocholin, Purinor, Vitamin-B-Komplex und Vitamin-K, daneben Durabolin (50 mg) und Decortin (25 mg) zunächst täglich, dann jeden 2. Tag i.m. Dazu Frischbluttransfusionen, Diät, Oberbauchwärme, Kalium- und Fermentpräparate. An infusionsfreien Tagen D-Ablaufsonden. Vigantol, Calcipot, Sitosterin und diuretisch wirkende Medikamente, z.B. Orpidan, wurden interkurrent verordnet.

Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Eine Besserung zeigte allein die Diurese, so daß

die anfänglich mehrfach notwendigen Aszites-Punktionen später nicht mehr erforderlich waren. Am 31.12.60 trat deutlicher Leberfoetor auf (GOT. 19,04 BE/ml, GPT 3,81 BE/ml). Im Verlauf des gleichen Tages kam es zur tiefen Bewußtlosigkeit. Die Patientin verstarb am 2.1.61 am Coma hepaticum.

Epikrise: Es handelte sich bei der 45-jährigen Patientin um eine primär biliäre Zirrhose. Die ersten Symptome dieser Erkrankung traten 6 Jahre vor dem Tode der Patientin in Erscheinung. Die Diagnose wurde durch Laparoskopie, Leberpunktionen bezw. durch Operation mit Ausschluß einer extrahepatischen Abflußbehinderung gesichert. Bei der stationären Aufnahme in die Kasseler Klinik war die Zirrhose schon dekompensiert. Trotz intensiver Therapie verstarb die Patientin im Leberkoma.

3. Fall.

Sch. Franziska geb. 10.10.11 Angestellte

FA. und E.A. bis 1957: o.B.. 1958 traten Inappetenz, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und drückende Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen auf. Gleichzeitig wurde eine Gelbsucht und wenig später eine Anämie und eine Cholelithiasis festgestellt. Januar 1959: Cholezystektomie - 2 Gallensteine - Choledochuspassage frei. Postoperativ verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Im August 1959 kam Frau Sch. erneut ins Krankenhaus, diesmal nach Korbach. Die stark ikterische Patientin klagte über quälendes Hautjucken und einen hochgradigen Erschöpfungszustand. Herr Chefarzt Dr. med.habil. Brühl stellte laparoskopisch eine cholangitische Zirrhose fest. Fieber, Schüttelfrost oder Koliken waren bei der Patientin nie aufgetreten.

Aufnahmebefund am 3.10.60: Patientin in stark reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Multiple Spidernaevi. Lacklippen. Glatte rote Zunge. Gefäßerweiterungen am weichen Gaumen.

Deutliche Unterschenkelödeme. Leber 3 QF, Milz 2 QF, beide Organe erheblich druckdolent und konsistenzvermehrt. Rö: Magen-Darmkanal o.B.. Hb 36% = 5,8 g %, Ery. 2,61 Mill.mm^3, Leuko. 1800 mm^3, Fe. 36 bei einer Kontrolle 24 γ%. Eisenbelastung mit 6 Drag. Ferrosanol: Nüchternwert 25 γ%, nach einer bezw. zwei und nach vier Stunden fanden sich folgende Werte: 58, 336, 200 γ%.

Bsg. 32/74 mm	Ges.E.5,4 g %	GOT 1,57 BE/ml
Bil. 4,15 mg%	Elph. Alb.34 rel.%	GPT 0,97 BE/ml
dir. 3,00 mg%	α_1 6,0rel.%	MDH 8,30 BE/ml
alk.P.60 KAE	α_2 6,0rel.%	TM 40 mg%
8.04 BLE	β 11,0rel.%	
Diastase 8 WE	γ 43,0rel.%	

Therapie: Diät, Bettruhe, feuchtheiße Leibwickel, Bluttransfusionen, Eisenpräparate, Hepagrisevit forte.

Laparoskopie: 14.10.60 - Dr. Wildhirt: Ablassen von 1 1/2 Liter klarem, hellgelbem Aszites. Rechter Leberlappen durch postoperative Verwachsungen nicht zu übersehen. Linker Lappen im ganzen verkleinert, mit flach, unregelmäßig gehöckerter Oberfläche von gefleckter dunkelbraun-grauer bis grünlicher Farbe. Große Milz. In den Adhäsionen und im Netz sehr starke Gefäßerweiterungen bis zur echten Varizenbildungen. Keine Punktion.

Lap.-Diagnose: Biliäre Zirrhose. Portalhypertension stärker, als es dem zirrhotischen Umbau der Leber entspricht.

Ende Oktober ergab eine Kontrolle: Ges.Bil. 8,25 mg%, alk.P. 35 KAE (3,17 BLE). Nach 6 Bluttransfusionen: Hb 70 %, Ery. 4,04 Mill.mm^3. Die übrigen Werte waren unverändert. Am 14.11.60 wurde die Patientin von Herrn Prof. Dr. Baumann laparotomiert.

Op.-Bericht (gekürzt): Leberzirrhose bei vergrößerter und derber Leber. Mäßig starker Aszites. Starke Verwachsungen im Oberbauch rechts. Choledochus nicht erweitert. Keine Stauung

der Gallengänge. Beide Hepatici sind einige Zentimeter weit, der Choledochus selbst mit den üblichen Sonden bis durch die Papille hindurch zu sondieren. Einnähen eines T-Drains in den Choledochus. Der lange Schenkel wird dabei durch die Papille ins Duodenum eingeführt, was ohne Widerstand möglich ist. Milz groß und derb, sie reicht bis unter den Nabel herunter. Um die intrahepatische Cholostase zu beeinflussen, Durchführung einer periarteriellen Sympathektomie der Art. hepatica.

Eine Kontrolle der Serumlabilitätsteste Mitte Dezember zeigte unverändert schlechte Leberfunktionsproben - Gros.R. 0,04 - 0,75 ml/HL, Ges.E. 6,6 g %, Alb. 31 rel.%, γ-Glob. 51 rel.%, -; einen erheblichen Bilirubinanstieg (25,5 mg%) und einen Abfall der alkalischen Phosphatase (33 KAE). Daneben fand sich im wesentlichen eine Hypochlorämie, eine Hypokaliämie, bei normalem Eisenspiegel und weiterhin erhöhten Transaminasen (GOT 3,66 BE/ml, GPT 2,12 BE/ml).

Frau Sch. wurde mit Reducdyn und Laevosan in hohen Dosen, Leberschutztröpfen mit Laevosan DTI., Laevocholin, Laevadosin, Pancortex, Kalium und Vitaminen behandelt. Dazu kamen Diät, Bettruhe, feuchtwarme Leibwickel und gelegentliche Human-Albumin-Gaben.

Im Laufe der nächsten Wochen kam es bis Ende Februar zu einem Bilirubin-Abfall von maximal 27 mg% (19.12.1960) - zu diesem Zeitpunkt bestand auch Leberfoetor - bis auf 6,25 mg% (22.2.61). Die alkalische Phosphatase sank nach einem vorübergehenden Anstieg auf 10,1 BLE am 13.1. bezw. 69,5 KAE am 1.2. Ende Februar wieder auf ihren Ausgangswert von 4,6 BLE. Auch die übrigen Ende Februar erhobenen Befunde waren zum Teil erheblich gebessert: K.: 15,8 mg%, Bsg. 17/41 mm, Gros.R. 0,24 - 1,48 ml/HL, GOT 96 WE, GPT 71 WE Ges.E. 6,0 g %, Alb. 48 rel.%, α 1 =6,0 rel.%, α_2 =6,0 rel.%, β 10,0 rel.%, γ 30 rel.%.

Die oben aufgezeigte Therapie wurde Mitte Dezember, in der Zeit also, wo das Auftreten eines Leberkomas drohte, durch

die Zugabe von Urbason, Terramycin und Cholinklysmen - 8 g Cholin unter Zugabe von Hyaluronidase in Haferschleim - erweitert. Außerdem wurden täglich 25 mg Durabolin verabreicht. Ab Mitte Januar wurden wegen schlechter Venenverhältnisse die Leberschutzinfusionen durch Ablaufsonden ersetzt mit anschließenden Galleduschen und Duodenal-Dauertröpfen. Dazu kamen choleretisch wirkende Medikamente und Hepagrisevit forte im.

Epikrise: Bei einer 47-jährigen Patientin traten nach einem uncharakteristischen Krankheitsgefühl Oberbauchsensationen und ein Ikterus auf, der zur Cholezystektomie Veranlassung gab, da eine Cholelithiasis festgestellt worden war. Die Operation führte wider Erwarten zu einer Verschlechterung im Befinden der Patientin. Juckreiz und Gelbsucht nahmen nicht ab. Bei einer ersten Laparoskopie wurde eine cholangitische Zirrhose diagnostiziert, in einem zweiten Laparoskopiebefund (Kassel) sprach man von einer biliären Zirrhose. Da bei einer operativen Revision der Gallenwege ein Abflußhindernis nicht nachweisbar war, Fieber, Schüttelfrost oder andere entzündliche Zeichen außerdem fehlten, handelte es sich sicherlich nicht um eine cholangitische oder eine sekundär-biliäre Zirrhose, sondern um eine primär-biliäre Form. Nach 6-monatiger intensiver interner Therapie und periarterieller Sympathektomie wurde die Patientin in ambulante Behandlung entlassen. Zu diesem Zeitpunkt war der zirrhotische Prozeß noch nicht zur Ruhe gekommen.

4. Fall.

B. geb. M geb. 25.9.28 Hausfrau Aufn.Nr.4166/60

F.A.: o.B. E.A.: Bis zu einer Appendektomie 1956 keine wesentlichen Krankheiten. Im Frühjahr 1958 Fehlgeburt. Danach Auftreten von starkem Juckreiz. Ab Mitte des Jahres zunehmende Gelbsucht. Im September 1958 und Januar 1959 wurde die Patientin im Krankenhaus Lüdenscheid laparotomiert. Eine Behinderung des Gallenabflusses im Bereich der extrahepatischen Gallenwege konnte bei den Eingriffen nicht festgestellt werden.

Die Gallenblase war in beiden Fällen zart, der Choledochus nicht gestaut, Konkremente fehlten. Histologisch zeigte ein taubeneigroßer Tumor an der Einmündungsstelle des Choledochus ins Duodenum nur eine unspezifische Entzündung eines Lymphknotens. Der postoperative Bilirubinanstieg auf 8 bezw. 16 mg% und der intensive Juckreiz gingen jeweils auf Hostacortin zurück. Im Februar 1960: 3. Laparotomie durch Herrn Prof. Kingreen. Da Gallenblase und Gallenwege bei der Operation nicht auffindbar waren, konnte eine Choledochoduodenostomie nicht angelegt werden. Es fanden sich eine Leber von normaler Konsistenz und zahlreiche Lymphknoten an der Leberpforte, die zum Teil entfernt wurden. Postoperativ wurde wegen eines erneuten Bilirubinanstieges und nach starker Zunahme des Pruritus wieder mit gutem Erfolg Hostacortin verordnet.

Am 5.7.1960 wurde die Patientin in Kasse aufgenommen. Die 32-jährige Frau war in reduziertem Allgemeinzustand und klagte nur über einen ständigen und sehr belästigenden Juckreiz. Haut trocken, stark ikterisch verfärbt. Am Stamm und den unteren Extremitäten Kratzspuren. Angedeutetes Palmarerythem. Deutliche Cholesterinablagerungen an den Handinnenflächen. Leber 4 QF, druckschmerzhaft, deutlich konstistenzvermehrt. Milz am Rippenbogen palpabel.

Bsg. 80/110 mm	Hb. 72 %	Ges.E. 8,3 g %
Bil. 12,2 mg%	Ery. 3,90 Mill.mm^3	Elph. Alb. 44 rel.%
dir. 8,4 mg%	Leuko 6000 mm^3	α_1 = 4,5 rel.%
Fe. 100 %	GOT 2,78 BE/ml	α_2 = 7,0 rel.%
alk.P.12,24 BLE	GPT 1,43 BE/ml	β = 17,0 rel.%
Ges.Chol.628 mg%		γ = 27,5 rel.%

Stuhl: acholisch. D-Sonde: negativ. Rö: Magen- Darmkanal o.B., negatives Cholangio- und Cholezystogramm, allgemeine Osteoporose der Wirbelsäule. Im Zusammenhang mit dem klinischen Bild einer biliären Zirrhose kann diese Osteoporose mit der Grundkrankheit in Zusammenhang stehen, außerdem kann die wiederholte Cortison-Behandlung für sie verantwortlich sein. (Rö-Abtlg.Stadtkrankenhaus Kassel, Chefarzt Dr.Bandhauer).

Blindpunktion am 11.7.1960: Dr. Wildhirt.

Histologischer Befund (Prof.Dr.Wepler-Prof.Dr.Kalk),5173/60: Erheblicher fibröser Umbau der Leber. Bindegewebe locker mit zahlreichen sogenannten Gallengangswucherungen und zelligen Infiltraten. Grenze zum Parenchym unscharf. Häufig findet sich Entparenchymisierung und stark entzündliche Reaktion an Stellen aufgelockerter Leberzellstruktur. Sternzellsystem wechselnd aktiv. Erhebliche Gallenstauungen inform plumper dunkelgrüner Zylinder. Daneben feinkörniges Gallepigment in Leberzellen. Die Van Gieson-Färbung zeigt eine Fibrose,die weit über das hinausgeht, was man mit Kollagenisierung der Gitterfasern bezeichnet.

Beurteilung: Hochgradige Cholostase wahrscheinlich durch extrahepatische Abflußbehinderung der Galle. Die cholangitische Fibrose ist schon so weit fortgeschritten, daß man von einer biliären Zirrhose sprechen muß.

Blutfettwerte am 20.7.1960:		Biliäre Zirrhose. Normalwerte im Nüchternserum:
Gesamtlipide: nicht bestimmt		500 - 800 mg%
Ges.Lipoid-Phosphor	85 mg%	6,4 - 10 mg%
Ges.Phosphatide	2120 mg%	160 - 250 mg%
Ges.Cholesterin	1195 mg%	160 - 230 mg%
Freies Chol.	810 mg%	
Verestertes Chol.	385 mg%	68 - 75 % des Ges.Chol.
=	32 %	
Ges.verestert.Fettsäuren	2210 mg%	250 - 380 mg% als Ölsäure
Neutralfett (auf Triolein bezogen)	705 mg%	bis 150 mg% als Triolein.

Beurteilung: Dr. Eggstein (Med.Klinik der Universität Marburg): Extreme Vermehrung der Phosphatide, des Gesamtcholesterins und der Neutralfette. Ausgeprägter Estersturz entsprechend der deutlichen Bilirubinvermehrung. Typische Blutfettkonstellation bei cholostatischer Zirrhose. Bei derartig hohen Blutfettwerten muß mit erheblichen xanthomatösen Veränderungen im Bereich der Haut gerechnet werden.

Da auf Grund der vorliegenden Befunde nicht sicher zu klären war, ob eine extra- oder intrahepatische Gallenstauung vorlag, wurde die Patientin, die man bis zu diesem Zeitpunkt mit Sitosterin, Decholin, Essentiale, Diät, Bettruhe, heißen Oberbauchwickeln und Gallentee behandelt hatte, zur chirurgischen Abteilung verlegt und dort am 26.7.1960 operiert.

OP-Bericht (gekürzt): Normal große Gallenblase. Mittelweiter nicht gestauter Choledochus bis durch die Papille frei durchgängig. Leber von normaler Größe, derb. Oberfläche beider Lappen glatt, dunkelgrün. Freilegung der A. hepatica und Durchführung einer Sympathektomie. Choledocho- und Hepaticoskopie: Duodenalwärts läßt sich das Instrument bis durch die Papille hindurch ins Duodenum einführen. Papille und Duodenum o.B.. Auch leberwärts läßt sich im Bereich der übersehbaren Gallengänge keine Besonderheit feststellen. Einnähen eines T-Drains in den Choledochus. Die anschließende Cholangiographie zeigt normale Gallengänge.

Die Therapie bestand nach der Operation neben Diät und Ruhebehandlung aus Leberschutzinfusionen und täglichen Galleablaufsonden, zunächst über das mehrere Wochen liegende T-Drain. Zusätzlich wurden Decholin, Laevohepan und Laevosan i.v., Sitosterin und Felicur per os, sowie Calcistin gegeben. Essentiale, Rovigon, wurden später ergänzend verordnet. Decortin, Durabolin, Merrell 29, Hepagrisevit forte, erhielt Frau B. nur während eines befristeten Zeitraums. Am 28.2. wurde eine rechtsseitige Grenzstrangkaustik durchgeführt (Dr.Wildhirt).

Die Fettwerte betrugen im Juli bezw. im Oktober für Ges. Cholesterin 1195 bezw. 680 mg%, für Neutralfett 705 bezw. 609 mg%, für Ges.Phosphatide 2120 bezw. 980 mg%. Der Anteil an verestertem Cholesterin ging von 385 auf 250 mg% zurück. Dieser Abfall der einzelnen Lipoidfraktionen war mit einem Rückgang der Cholesterinablagerungen im Gewebe verbunden.

Zwischen Anfang September und Ende März 1961 (Entlassungstermin) fanden sich folgende Befunde: Bilirubin: 12,2 mg% (7.9.60), 7,4 mg% (1.3.61), 13,5 mg% (Ende März 61). Bsg.: Konstant bei Werten um 100/130 mm. Cholesterin: 600 mg% (15.10.60), 640 mg% (6.1.61), 800 mg% (1.3.61) und 750 mg% (28.3.61). Alk.Phosphatase schwankend zwischen 12,5 und 16,2 BLE. Elektrophorese von Oktober bis Ende März fast unverändert mit Albuminen um 40 rel.% und Gammaglobulinen zwischen 28 und 33 rel.%. Die übrigen Globuline zeigten keine wesentlich von der Norm abweichenden Werte. Das Gesamteiweiß lag im Mittel bei 8,4 g %. Die Takatawerte fielen seit der Aufnahme im Juli langsam aber progredient ab von 100 auf 60 mg%, Hautjucken und eine geringe Anämie waren stets vorhanden. Befund Ende März 61: Leber 5 QF ++, Milz 3 QF ++. Xanthelasmen und Xanthome besonders an Ober- und Unterlidern und in Handinnenflächen.

Fermentwerte:	Anfang Juli	Ende November	Anfang März
GOT	2,78	9,75	6,66 BE/ml
GPT	1,43	4,70	6,10 BE/ml

Stationäre Kontrolluntersuchung vom 5.-11.6.1961: reduzierter Allgemeinzustand, Zunahme der xanthomatösen Hauteinlagerungen, starker Juckreiz, bei Belastung Schmerzen im Bereich der BWS. Die Serumlabilitätsproben ließen folgende Änderungen erkennen: Erneuter Cholesterinanstieg auf 1224 mg%, Abnahme der Albumine (30 rel.%) und Zunahme der Gammaglobuline (40 rel.%). Der Ikterus bestand dabei nach wie vor, der Eisenspiegel lag bei 115 γ%, die Transaminasen GOT bei 118 WE und GPT bei 63 WE. Leber 5 - 6 QF +++, Milz 2 - 3 QF ++.

Zur ambulanten medikamentösen Weiterbehandlung wurde Sitosterin, Essentiale, Rovigon sowie Gallentee und Cholipin empfohlen.

Epikrise: Bei einer 1960 31-jährigen Patientin trat 1958 nach einer Fehlgeburt zunächst Juckreiz, später auch Gelbsucht auf. Wegen des Verdachtes auf einen Verschlußikterus wurde die Patientin mehrfach laparotomiert, dabei aber in keinem Fall eine Abflußbehinderung im Bereich der Gallenwege nachgewiesen. Auffallend waren bei dem vorliegenden Krankheitsbild

die starke Erhöhung der Blutfettwerte und die histologisch nachweisbare außerordentlich starke Cholostase neben einer deutlichen Fibrose bezw. Zirrhose. Durch eine erneute Laparotomie im Stadtkrankenhaus Kassel konnte auch keine extrahepatische Behinderung des Gallenabflusses festgestellt werden, so daß im Zusammenhang mit der typischen Blut-Fett-Konstellation und den Cholesterinablagerungen in der Haut die Diagnose einer biliären-xanthomatösen Zirrhose gestellt werden konnte. Durch intensive Therapie konnte ein Fortschreiten des Krankheitsgeschehens nicht aufgehalten, aber sicherlich verzögert werden.

5. Fall.

V. Henny geb. 3.4.08 Hausfrau

F.A.: o.B., E.A.: gehäuftes Auftreten von Halsentzündungen. 2 Geburten. Mitte 1956 erstmalig Druck- und Völlegefühl im Oberbauch. Dezember 1956: Sklerenikterus. Positives Cholezysto- und Cholangiogramm. Gallenblasenreflex gut auslösbar. Konkremente nicht nachweisbar. Eine Tonsillektomie wegen Verdacht auf Fokaltoxikose blieb ohne Einfluß auf den Ikterus, der im Januar des darauffolgenden Jahres eine Zunahme erkennen ließ.

Ab 15.1.57 stationäre Behandlung: Leber (++) bis zum Nabel reichend, stark druckschmerzhaft. Cholezystogramm negativ. Takata 60 mg%, Bilirubin unter 1 mg%. Elektrophorese: gleichmäßige Zunahme aller Globuline: Gammaglobuline 31 rel.% bei Albuminverminderung. Stuhl acholisch, Gallenfarbstoffe im Urin vermehrt. Bei einer Probelaparotomie fand sich eine derbe, vergrößerte, blaßbraune Leber mit flachen Oberflächenerhebungen. Histologische Diagnose: (Pathologisch-anatomisches Institut Marburg - 19.1.1957-J.Nr.309 -) "Noch im Fortschreiten begriffene Leberzirrhose, die wahrscheinlich auf dem Boden einer chronischen Hepatitis entstanden ist. Die Patientin wurde zunächst täglich mit D-Ablaufsonden und Leberschutzinfusionen behandelt, außerdem erhielt sie insgesamt 720 mg%

Prednisolon. Es kam zu einem Rückgang der Leberschwellung, zu einem Absinken der Bsg. von maximal 132/142 auf 64/85 mm. Gewichtszunahme 4 Kilo. Als die Patientin nach 6 Monaten das Krankenhaus verließ - auf eigenen Wunsch - waren ihr Allgemeinzustand und die Leberfunktionsproben unverändert."

Aufnahme der Patientin am 3.1.1958 in die Kasseler Klinik: Leberhautzeichen nicht nachweisbar. Starkes Hautjucken, zahlreiche Kratzeffekte nachweisbar. Schlaf und Appetit gut, Stuhl o.B., geringe Blähungen. H. 3 - 4 QF +++, L. 2 QF +.

Hb. 82 %	T.M. 50 mg%	Ges.E. 8,15 g %
Ery.4,18 Mill.mm^3	Gros.R. 0,36-1,40 ml/HL	Alb. 4,0 g %
Leuko. 6.000 mm^3	Thy. ++	Glob. 4,15 g %
Bil. 6,6 mg%	Fg. +++	BSP.nach 45':44 % Ret.
alk.P. 61 KAE		C.S. (Caroli Sonde) nach 5' Blaufärbg.

D-Sonde: Ölprobe mit 20 cm^3 Olivenöl positiv nach 20'. Vor der Ölprobe: A-Galle 6,4 mg% Bilirubin, nach Öl B-Galle 48,3 mg% Bilirubin.

Laparoskopie: (Dr. Wildhirt) Kein Aszites. Die durch postoperative Verwachsungen nur zum Teil übersehbaren Leberlappen zeigen eine mittelgrobe Höckerung bei graubrauner Farbe - Verdacht auf leichte Grünfleckung -. Milz deutlich vergrößert.

Lap.-Diagnose: Verdacht auf bereits komplette biliäre Zirrhose ohne portale Hypertension.

Histologie: Prof.Dr.Wepler - 200/58: Kompletter zirrhotischer Umbau der Leber. Inselförmige Reste des Parenchyms zeigen sich als typische rundliche Pseudoläppchen. Bindegewebe reich an kollagenen Fasern, streckenweise mit dichten Rundzelleninfiltraten. An der Grenze zum Parenchym an mehreren Stellen ein zellarmer Bindegewebsstreifen, der sich mit undeutlicher Begrenzung ins Parenchym hinein erstreckt, wobei es zur Entparenchymisierung kommt. Verschiedentlich auch tiefe, keil-

förmige Einbrüche in den Leberzellverband mit Untergang von Parenchymzellen, die körniges Gallepigment gespeichert haben. Ausgeblaßte Gallezylinder kommen in geringer Menge vor. Geringe Sternzellaktivität. Gitterfasern kollagenisiert. Abgesehen von den an der Peripherie der Pseudoläppchen liegenden Zellschäden auch sonst einzelne untergehende Leberzellen mit eosinophilem Protoplasma. Eisen und Fett fehlen.

Beurteilung: Komplette Leberzirrhose. Die Frage, ob es sich um eine biliäre Zirrhose handelt, ist nur mit Vorsicht zu beurteilen. Die geringe Cholostase könnte man in diesem Sinne deuten. Der Umbau mit den kompletten und überall nachweisbaren Pseudoläppchen erscheint jedoch für eine biliäre Zirrhose zu vollständig.

Verlaufskontrolle - Januar bis Juni 1958 - : Takata konstant bei 40 mg%, Bilirubin um 5 mg%, Bsg. 84/122 mm später 65/95 mm. Alkalische Phosphatase abfallend von über 100 KAE auf 59 KAE.

Erneute Blindpunktion am 16.5.58: Histologie: 5059/58-Dr.Opitz: Diesmal fehlt die Pseudoläppchenstruktur des Parenchyms. Es findet sich eine mehr diffuse Aufsplitterung der Leberzellbalken. Periportalfelder verbreitert, ödematös aufgelockert. Grenze vom Parenchym unscharf. Sternzellen aktiviert, zum Teil knötchenförmig proliferiert. Im Rahmen dieser entzündlichen Aktivität Untergang von Leberzellgruppen. Körniges Gallepigment und grobe Gallezylinder reichlich vorhanden.

Beurteilung: Histologisch diesmal keine komplette Zirrhose, sondern eine Fibrose mit unregelmäßigem Parenchymumbau: chronische, mäßig aktive Cholangitis, wobei die intrahepatische Beteiligung zu der Diagnose Cholangio-Hepatitis verleiten muß. Erhebliche Cholostase.

Prof. Dr. Kalk fand die Zunahme der Gallenstauung besonders eindrucksvoll. Da die zu beobachtenden Thromben in der Peripherie der Acini und Pseudoacini erheblich zahlreicher und plumper als im Zentrum waren, sprach das Ganze seiner Meinung nach sehr stark für einen mechanischen Verschluß.

Der Patientin wurde eine erneute Operation vorgeschlagen, da es unter der konservativen Therapie zu keiner entscheidenden Besserung gekommen war. Es bestand nach wie vor der Verdacht auf eine Abflußstörung: starke Cholostase im histologischen Bild, quälendes Hautjucken, deutlich erhöhte alkalische Phosphatase und eine verlängerte Ausscheidungszeit für Bromthalein über die D-Sonde (9.7./32 Minuten, 15.7./28 Min.).

Prof.Dr. Baumann - Stadtkrankenhaus Kassel - operierte Frau V. am 30.7.58.
Auszug aus dem OP-Bericht: Hochgradige, grobknotige Leberzirrhose mit starker Vergrößerung der derben und starren Leber. Sehr zarte Gallenblase ohne Steine. Choledochus etwa mitteldick, zartwandig, nicht gestaut. Ob die Lösung der sehr festen Verwachsungen im Oberbauch einen therapeutischen Erfolg haben, muß dahingestellt bleiben.

Postoperativ erholte sich die Patientin, die medikamentös mit Iloban, Leberhydrolysaten und Felicur neben der Basistherapie weiterbehandelt wurde, gut, obwohl ein Ikterus wechselnder Stärke weiter bestand. Auf eigenen Wunsch wurde die Patientin Ende August 1958 entlassen. Nach der Operation wurde das Krankheitsbild, bei fehlender mechanischer Abflußbehinderung, als sichere primär biliäre Zirrhose angesehen. Eine letzte Kontrolle der Leberfunktionsproben kurz vor der Entlassung ergab wieder eine alkalische Phosphatase von 88 KAE bei sonst unveränderten Befunden.

Ambulante Nachuntersuchung am 12.11.1958: Sehr schlechter E. und A.-Zustand. 4 Kilo Gewichtsabnahme, Juckreiz ++. H. 3 QF ++, L. 2 QF +. Ges.Bil.7,0 mg%. TM 50 mg%, alk.P. 52 KAE, Ges.E. 9,4 g %, Alb. 3,6 g %, Glob. 5,8 g %. Bsg. 66/98 mm. Die erhebliche Zunahme des Serumeiweißgehaltes war der Grund dafür, daß der Patientin, neben der Fortsetzung der übrigen Therapie, eine länger dauernde Behandlung mit Prednison geraten wurde.

Bei einer erneuten Kontrolle am 5.5.59 in Kassel war das quälende Hautjucken verschwunden. Die Befunde hatten sich im

übrigen verschlechtert bezw. waren weiterhin unverändert. H. 3 QF ++, L. 2 QF +, Bsg. 75/118 mm, Ges.Bil. 9,7 mg%, TM. 40 mg%, Gros.R. 0,23 - 1,28 ml/HL, alk.P. 68 KAE, Ges.E. 9,4 g %, Alb. 3,9 g %, Glob. 5,5 g %.

Ein konsequentes Beibehalten der begonnenen Therapie zusammen mit Prednisongaben wurde Frau V. bei der Entlassung empfohlen. Durch Herrn Chefarzt Dr. Engel vom Kreis- und Stadtkrankenhaus Wolfhagen war über das weitere Schicksal der Patientin folgendes in Erfahrung zu bringen: Anfang 1960 bemerkte sie eine Anschwellung des Leibes und der Beine, zunehmendes Völlegefühl, Durst und eine Gewichtsabnahme. Am 9.6.1960 wurde die stark ikterische Patientin wegen einer dekompensierten Leberzirrhose aufgenommen. Leber +++ handbreit vergrößert. Beinödeme ++, Meteorismus ++, Aszitespunktion: 2700 cm^3. Starke Zahnfleischblutungen. Trotz intensiver Therapie verschlechterte sich der Zustand der Patientin in wenigen Tagen so, daß sie am 22.6.1960 im Koma hepaticum verstarb.

Epikrise: 1956 wurde bei der damals 48-jährigen Patientin erstmalig ein Ikterus beobachtet. Durch Probelaparotomie und histologische Untersuchungen eines excidierten Leberstückchens diagnostizierte man 1957 eine fortschreitende Zirrhose, vermutlich als Folge einer chronischen Hepatitis. Im Gegensatz zu dieser Diagnose standen aber das starke Hautjucken und die deutlich erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase. Eine Laparoskopie vermochte keine Klärung herbeizuführen. Eine erneute mikroskopische Untersuchung zeigte eine komplette Zirrhose, wobei der Umbau für eine biliäre Zirrhose auffallend weit fortgeschritten war. Da in einem 3. Präparat eine Zunahme der Gallenstauung erkennbar war, wurde die Patientin relaparotomiert. Es fanden sich bei diesem Eingriff zartwandige Gallenwege ohne Zeichen eines mechanischen Abflußhindernisses. Die Verdachtsdiagnose primär biliäre Zirrhose konnte damit bestätigt werden. Im Juni 1960 verstarb die Patientin im Koma hepaticum bei dekompensierter Leberzirrhose.

6. Fall.

P. Paula geb. 26.8.1917 Aufn.Nr. 23060/57

F.A.: o.B. E.A.: 1952 trat bei der Patientin ein generalisierter Pruritus auf. Appetit dabei gut, Stuhl und Urin o.B.. Seit 1953 wurde eine Gelbsucht wechselnder Intensität und ein geringes Druckgefühl im Oberbauch festgestellt. Ab Juli 1954 - TM 50 mg%, Ges.Bil. 4,0 mg% - intensive Therapie. Nach 6-wöchiger Bettruhe und Laevohepaninjektionen war der Ikterus abgeklungen. Der Takata sank bis November auf 30 mg%. März 1955: erneuter Subikterus, TM 60 mg%, Rö.: Magen- und Darmkanal und Gallenwege o.B.. Juni bis August 1955: Stationäre Behandlung wegen einer posthepatitischen Hyperbilirubinämie. Bilirubinspiegel laufend leicht erhöht, Takata nach Manke-Sommer 80 - 90 mg%. Nach der Entlassung Oberbauchbeschwerden deutlich gebessert. Bei einer Kur in Bad Mergentheim wurde sowohl von einer chronischen Hepatitis als auch von einer posthepatitischen Hyperbilirubinämie gesprochen. Leber damals gering vergrößert. Geringes Hautjucken, Ges.Bil. um 2,5 mg%.

Von Dezember 1955 bis März 1956 erneute stationäre Behandlung wegen eines Ulcus duodeni mit Teerstühlen und einer chronischen Cholezystitis. Bei einer Nachuntersuchung im April des gleichen Jahres lag der Bilirubinwert bei 4,1 mg%.

Die 39-jährige Patientin war bei ihrer Aufnahme in das Stadtkrankenhaus Kassel - 14.6.1957 - in recht gutem Allgemeinzustand. Sie klagte über leichte Ermüdbarkeit, wechselnd starkes Hautjucken, ziehende Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen und Völlegefühl. Appetit gut, Urin dunkel, Stuhl hell. Haut ikterisch und zusätzlich bräunlich pigmentiert. Typische Leberhautzeichen fehlten. Vereinzelte Kratzeffekte. Geringer Meteorismus. Leber: 2 QF +, Milz nicht palpabel.

Bsg. 31/61 mm	Bil. 4,75 mg%	Thy. +
Hb 68 %	direkt +	Fg. ++
Ery. 3,66 Mill.mm^3	BSP.48 % Ret.nach 45'	Ges.E. 8,32 g %
Leuko. 5.200 mm^3	alk.P. 37 KAE	Alb. 4,30 g %
Thromb. 260.000 mm^3	TM 70 mg%	Glob. 4,02 g %
Gal.P. negativ	Gros.R.0,9-1,95 ml/HL	

Rö.: Schwach positives Cholezystogramm, negatives Cholangiogramm. Kein Konkrementnachweis. Positiver Gallenblasenreflex. Im Urin vermehrte Ausscheidung von Gallenfarbstoffen. D-Sonde: normaler Blasenreflex. Caroli-Sonde (C.S.): Blaufärbung nach 23 Minuten.

Lap.-Bericht: Dr. Ulbricht: Kein Aszites. Beide Leberlappen vergrößert, deutlich rot, Kapsel zart. In muldenförmigen Einsenkungen der Leberoberfläche grüne Farbflecken. Man hat in der Gallenblasengegend den Eindruck eines großen Tumors, zumal das Netz hier starke Gefäßerweiterungen zeigt. Keine Punktion wegen der Gefahr eines Galleaustrittes.

Lap.-Diagnose: Schon älterer Verschluß mit beginnender cholangitischer Fibrose. Fragliche Cholezystitis und Pericholezystitis mit Hydrops.

Operations-Bericht (gekürzt - 4.7.57 -): Leber braun-rot, etwas derber als normal. Gallenblase klein und schlaff, leicht ausdrückbar. Choledochus zart, etwa notizbleistiftdick. Cholezystektomie. Längsincision des Choledochus mit Einnähen eines T-Drains, aus dem anfänglich 50, später bis 250 cm^3 Galle täglich abfließen.

Behandelt wurde die Patientin postoperativ mit Hepsan, Decholin, und Laevosan i.v.. Nach ihrer Rückverlegung auf die Innere Abteilung fanden sich am 31.7. gegenüber den Aufnahmebefunden fast unveränderte Werte. Zu erwähnen bleiben nur eine alkalische Phosphatase von 16 KAE, die Caroli-Sonde mit einer Blaufärbung nach 45 Minuten und die Verschiebung des Albumin-Globulin-Verhältnisses zugunsten der Albumine. Spätere Kontrollen zeigten bei sonst unverändertem Bild ein geringes Ansteigen des Bilirubinwertes. Der Cholesterinspiegel lag immer um 250 mg%.

Bei der am 7.8.1957 durchgeführten Cholangiographie mit Biligraphin forte als Direktfüllung durch das T-Drain stellten sich sowohl die intrahepatischen Gallenwege als auch der Choledochus dar. Ein pathologischer Befund konnte nicht erhoben werden.

Am 18.9.1957 wurde Frau P. blindpunktiert (Dr. Wildhirt). Histologie: Prof. Dr. Wepler - 6054/57: Deutlicher fibröser Umbau der Leber mit Durchschnürung des Parenchyms bis zum Läppchenzentrum und herdförmiger Fibrose im Innern der Läppchen unter Zersprengung des Leberzellverbandes. Starke Sternzellreaktion, gelegentlich herdförmig. Die Leberzellen sind recht gleichmäßig, zum Teil findet sich Gruppenuntergang, zum Teil auch eine starke Schwellung der Zellen mit körniger Gallespeicherung. Besonders läppchenzentral zeigt sich eine eindrucksvolle Cholostase mit Dunkelgrünen, meist feinen Gallezylindern. Eisen fehlt. Fett in Form feinster Tröpfchen in Leber und Sternzellen. Gitterfasern stark kollagenisiert.

Beurteilung: Ohne nähere Kenntnis des Falles wäre eine rezidivierende Hepatitis mit cholostatischem Einschlag zu diagnostizieren. Typische Zeichen einer Cholangitis fehlen. Für eine cholostatische Hepatose ist die entzündliche Reaktion zu stark. Zweifellos sind der klinische Ablauf uncharakteristisch und die farbstoffreichen Gallezylinder ungewöhnlich. Trotzdem spricht der Gesamtprozeß im Sinne einer Hepatitis.

Herr Prof. Kalk sprach in seiner Beurteilung zunächst auch von einer Hepatitis mit cholostatischem Einschlag, hob aber hervor, daß die Patientin ganz im Gegensatz zu dem üblichen Verlauf solcher Hepatitiden nur geringe Störung der Leberfunktionsproben erkennen ließ und das bei einem schon über Jahre gehenden Krankheitsverlauf. Er vertrat dann die Meinung, daß es sich ursprünglich doch um eine cholostatische Hepatose gehandelt habe - das erscheine ja auch nach dem klinischen Bild wahrscheinlicher - bei der es erst sekundär zu entzündlichen Veränderungen gekommen sei. Ein Übergang in eine Hanot'sche Zirrhose sei durchaus möglich. Im übrigen müsse man nach seinen Erfahrungen bei einer echten Hepatitis sehr viel mehr Eisen als diffuse Ablagerung erwarten, was aber hier fehle.

Häufige Kontrollen der Serumlabilitätsproben zwischen Ende September 1957 und Ende Januar 1958 zeigten immer ein normales Serumeiweißbild. Pathologisch verändert waren dagegen die

alkalische Phosphatase 20 - 37 KAE, der Cholesterinspiegel 198 - 378 mg%, das Serumbilirubin 4,5 - 7,0 mg%.

Die Therapie bestand aus Leberschutzinfusionen - 2mal wöchentlich - sowie Decholin, Hepsan und Laevohepan i.v. an den infusionsfreien Tagen. Die Galle lief zunächst über das T-Drain ab, später wurden nach dessen Entfernung Gallenduschen mit Mg-sulfat durchgeführt. Zusätzlich wurde Leberdiät, feuchtheiße Oberbauchwärme und Ruhe verordnet. Anfang Dezember wurde eine Grenzstrangkaustik durchgeführt. 2 Prednisolon-Stöße mit je 300 mg in 12 Tagen wurden während der 7-monatigen Behandlungszeit verabreicht.

Obwohl der Allgemeinzustand der Patientin sich gebessert hatte und der Juckreiz weniger geworden war, sah sich die Klinik dann doch wegen der geringen Beeinflußbarkeit des Krankheitsgeschehens veranlaßt, dem Wunsch der Patientin auf Entlassung nachzugeben (5.2.58).

Durch die Hilfe von Herrn Dr.med.Papenhoff kann noch Weiteres über das Schicksal der Patientin berichtet werden. Laboruntersuchungen, die am 21.8. und 25.9.1958 im Hygiene-Institut des Ruhrgebietes durchgeführt wurden, zeigten an beiden Tagen ein Takata von 40 mg% bei Bilirubinwerten von 17,1 bezw. 14,7 mg%.

Aus dem Entlassungsbericht des St. Walburga-Krankenhauses in Meschede/Westf. vom 23.5.59 war folgendes in gekürzter Form zu entnehmen:
..... Es handelt sich um eine chronische Cholezystitis bei chronischer Hepatitis. Leber handbreit vergrößert, deutlich konsistenzvermehrt. Blutstatus o.B., Bsg. 51/55 mm, TM 50 mg%, Elph: Hypalbuminämie um 40 rel.% bei gleichzeitiger Vermehrung der Gammaglobuline auf 28 rel.%. Bil. zwischen 15 und 18 mg%. Nach einer Behandlung mit strenger Diät, Traubenzuckerinfusionen unter Zusatz von Laevosan, Methionin, Vit.-B-Komplex, außerdem Reverin und Duodenal-Duschen erholte sich die Patientin leidlich. Eine entscheidende Besserung war nicht zu erzielen.

Erneute Aufnahme im St.Walburga-Krankenhaus im November/ Dezember 1959: AZ. weiter verschlechtert, starke Benommenheit, kein Aszites, Milz nicht palpabel, Leber unverändert groß und hart, Blutbild o.B., Bsg. 20/49 mm, Nüchternblutzucker 106 mg%. Prothrombin 20 %, Bil. 13,8 mg%, TM 30 mg%, Ges.E. 9,1 g %, Rest-N o.B.. Die Patientin wurde in der Folgezeit mit Leberschutzinfusionen behandelt unter Zusatz von Pancortex, Pervitin und Vit.-K. Am 10.12.59 verstarb Frau P. im Alter von 42 Jahren im Koma hepaticum.

Epikrise: Bei dieser Patientin hatte man in verschiedenen Krankenhäusern und Sanatorien im Verlauf von 7 Jahren die unterschiedlichsten Lebererkrankungen festgestellt: Hepatitis epidemica bezw. chronische Hepatitis, Hepatitis mit cholostatischem Einschlag, posthepatitische Hyperbilirubinämie, cholostatische Hepatose, partieller Verschlußikterus, Cholangitis.

Ein Verschlußikterus konnte durch den Nachweis freier extrahepatischer Gallenwege ausgeschlossen werden. Gegen eine Cholangitis sprach der gleiche Befund, das klinische Bild aber auch das Fehlen eines eindeutigen histologischen Befundes. Das Vorliegen einer posthepatitischen Hyperbilirubinämie war mit Sicherheit auf Grund der klinischen Symptomatik und der vorhandenen histologischen Veränderungen abzulehnen.

Während für eine Hepatitis epid. bezw. für eine Hepatitis mit cholostatischem Einschlag ganz besonders das histologische Präparat sprach, wurde die Diagnose einer chronisch verlaufenden Hepatose mit Übergang in eine primär biliäre Zirrhose auf Grund der Anamnese und des ungewöhnlichen klinischen Verlaufes gestellt. Die Krankheit begann mit Pruritus, ohne daß gleichzeitig subjektive oder objektive Zeichen einer Virushepatitis nachweisbar waren. Die sich über Jahre hinziehende Lebererkrankung verlief lange Zeit sehr mild und zeigte gleichzeitig nur wenig veränderte Leberfunktionsproben. Die bei der Patientin histologisch nachweisbaren entzündlichen Veränderungen kommen, da sie sekundärer Natur sein können, auch bei chronisch verlaufenden Hepatosen vor, ebenso

wie pathologische Serumlabilitätsproben, so daß diese Beobachtungen bei dem langen Krankheitsverlauf nicht gegen die Diagnose sprechen. Eine Kombination zwischen einer aktiven chronischen Hepatitis und einer Hepatose bleibt aber im vorliegenden Falle ebenso zu diskutieren, wie eine zunächst mild verlaufende Hepatitis mit Verschlußsyndrom. Die Patientin verstarb im Alter von 42 Jahren im Koma hepaticum.

7. Fall.

K. Joseph geb. 13.7.11 Aufn.Nr. 28229/57

F.A.: o.B. E.A.: Der Patient war in früheren Jahren tonsillektomiert worden, er hatte ein Typhus abdominalis durchgemacht und häufig unter Nieren- bezw. Uretersteinen zu leiden. 1955: Auftreten eines therapieresistenten Juckreizes. Eine Leberschwellung und pathologische Leberfunktionsproben - u.a. TM 60 mg% - stellte man im April 1956 fest. Die anschließende 3-monatige stationäre Behandlung und eine Kur in Bad Mergentheim besserten den Zustand des Patienten nur vorübergehend. Januar 1957: TM 30 mg%, AZ. deutlich verschlechtert. Die erneute stationäre Behandlung und eine 2. Kur blieben ohne Einfluß auf Leberschwellung, Juckreiz und die inzwischen aufgetretene geringe Gelbsucht (Ges.Bil. um 2,5 mg%).

Die Aufnahme in das Stadtkrankenhaus Kassel (17.10.57) erfolgte im wesentlichen wegen des quälenden Juckreizes. Gekürzter Status: 48-jähriger Mann in reduziertem Allgemeinzustand. Trockene schuppende Haut. Leichter Ikterus. Einige Lebersternchen an Hals und Schulter. Leber 3 QF (++), Milz 2 QF +. Duodenalsondierung: Gallenfluß aber ohne Gallenblasenreflex. Stuhl: gefärbt. Urin: Gallenfarbstoffe vermehrt. Appetit gut. Kein Aszites. Abdomen meteoristisch gebläht. Keine Oesophagusvarizen. Negatives Cholezysto- und Cholangiogramm.

Bil. 5,2 mg%	Bsg. 85/123 mm	Elph.:	
Hb. 67 %	Chol. 1171 mg%	Alb.	33,2 rel.%
Ery. 3,35 Mill.mm^3	TM 40 mg%	α_1	4,3 rel.%
Leuko.5.200 mm^3	Fg. +++	α_2	9,1 rel.%
Thromb.170.000 mm^3	Ges.E. 7,7 g %	β	14,2 rel.%
alk.P. 71 KAE	Alb. 3,1 g %	γ	39,2 rel.%
	Glob. 4,6 g %		

Laparoskopie 23.10.57: (Dr. Wildhirt): Leber erheblich vergrößert. Der rechte Leberlappen überragt den Rippenbogen um Handbreite. Leberoberfläche glatt, gelblich-rot gefleckt. Kapsel nicht wesentlich verdickt. Gallenblase groß, nicht wandverdickt ohne Entzündungszeichen. Leber bei der Punktion weich.

Lap.-Diagnose: Sicher kein extrahepatischer mechanischer Verschluß. Kein Anhalt für einen zirrhotischen Umbau. Die Gelbfleckung läßt einen vermehrten Lipoidgehalt annehmen. In Verbindung mit dem klinischen Bild handelt es sich wahrscheinlich um eine primär biliäre Zirrhose bezw. um ein Vorstadium davon.

Histologischer Befund (Prof.Dr.Wepler - 6833/57): Fortgeschrittener Umbau der Leber bedingt durch breite Bindegewebsstraßen, die ohne Ordnung das Parenchym durchziehen. Im Bindegewebe zahllose Gallengangswucherungen und kollagene Fasern. Nur an der Grenze zum Parenchym etwas stärkere, zum Teil leukozytenhaltige, Infiltrate. Grenze Bindegewebe-Parenchym unscharf. Leberzellen, die vielfach körniges Gallepigment enthalten, werden vom übrigen Parenchym abgeschmolzen, in den Sklerosierungsprozeß einbezogen und gehen zugrunde. Andere liegen hier in Gruppen zusammen und bilden sogenannte Pseudotubuli. Plumpe dunkelgrüne Gallezylinder sind in diesem Bereich in großer Zahl vorhanden. Eisen und Fett fehlen. In der van-Gieson-Färbung: erhebliche Bindegewebsvermehrung, starke Gitterfaserkollagenisierung.

Beurteilung: Fortgeschrittener fibröser Umbau der Leber, der sich aber grundsätzlich von einem posthepatitischen Prozeß unterscheidet. Eine chronische Cholangitis mit Cholostase ist nicht ausgeschlossen. Eine primär biliäre Zirrhose bezw. ein Vorstadium ist durchaus möglich.

Therapie: Strenge Bettruhe, Diät, heiße Leibwickel, Ablaufsonden und Duodenalduschen. Injektionen von Niconacid, Decholin, Laevohepan und Laevosan im Wechsel mit Leberschutzinfusionen (mit hohen Dosen Niconacid) sowie Lipostabil, Gallentee, Felicur und Soventol-Kalzium. Der Patient wurde zur operativen Revision der Gallenwege verlegt. Bei der Laparotomie fanden sich freie, extrahepatische Gallenwege und eine zarte Gallenblase ohne Anhalt für Steine. Eine Cholezystektomie wurde nicht durchgeführt. Der Operationsbefund machte eine cholangitische Genese der vorhandenen Leberveränderungen unwahrscheinlich und sprach ganz im Sinne einer primär biliären Zirrhose.

Nach der Wiederaufnahme des Patienten auf die innere Abteilung zeigte nur der Cholesterinspiegel und die alkalische Phosphatase veränderte Werte: Ges.Chol. 745 mg%, alk.P. 83 KAE.

Der weitere Verlauf wird anhand der tabellarisch angegebenen Leberfunktionsproben aufgezeigt. Dabei kommt auch die nahezu völlige Wirkungslosigkeit der monatelang durchgeführten sehr intensiven Therapie, die besonders auf eine Verstärkung des Gallenflusses ausgerichtet war, zum Ausdruck.

	23.1.58	30.1.	13.3.	28.4.58
Bsg.		132/143	130/140	110/128 mm
Bil.	8,5	10,4		7,4 mg%
alk.P.	150	über 200	155	190 KAE
Chol.	682	729	684	464 mg%
TM.	40	40	40	40 mg%
Ges.E.	8,5	8,5	8,5	9.4 g %
Alb.	3.5	3.7	3.5	4.1 g %
Glob.	5.0	4.8	5.0	5.3 g %

Ob die zusätzlich wegen der Hypercholesterinämie durchgeführte Heparintherapie für das spätere Absinken der Cholesterinwerte verantwortlich gemacht werden kann, ist keinesfalls sicher. Auffallend war nur, daß sie bei dem Patienten bei unverändertem Juckreiz zu einer sehr starken Inappetenz führte, die nach Absetzen der Heparinmedikation schnell

verschwand. Ebenso wenig Erfolg brachte eine Behandlung mit Kinetin, die von dem Gedanken ausging, daß eine Ausfällung der Galle in den Gallekapillaren durch die Hyaluronidase verhindert werden könnte. Methyltestosteron blieb in diesem Falle auch bei längerer Verabreichung ohne günstigen Effekt auf den anhaltenden Juckreiz. Um keine Maßnahme unversucht zu lassen, wurde schließlich noch am 15.3.58 eine thorakokaustische Grenzstrangdurchtrennung durchgeführt, die den Zustand des Patienten aber auch nicht zu ändern vermochte.

Blindpunktion am 7.5.58: (Histologie 3298/58 -Prof.Dr.Wepler-) Deutliche Zunahme des Bindegewebes und der Cholostase. Im Bindegewebe geringe Infiltrate aus Lymphozyten, Leukozyten und Eosinophilen. Geschädigte und zum Teil mit Galle durchtränkte Parenchymzellen zeigen Vakuolisierung. Das typische Bild einer Xanthomatose findet sich nicht, die beschriebenen Veränderungen gehören aber sicherlich dazu.

Beurteilung: Progrediente cholostatische Fibrose der Leber, mit Zeichen einer möglichen Xanthomatose.
Mitte Mai wurde der Patient auf eigenen Wunsch entlassen. Wiederaufnahme am 11.8.58. Der Patient klagte über Juckreiz, Schmerzen im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule, über starkes Völlegefühl und Blähungen. Stuhl: breiig, fettglänzend, zum Teil schwarz. Die Befunde ließen wesentliche Änderungen nicht erkennen: Geringe Anämie, Bil.7.4 mg%, TM 40 mg%, Chol. 576 mg%, Rest-N 36 mg%.

Der Patient wurde bis zu seiner Entlassung am 8.10.58 wie früher behandelt. Zusätzlich wurde ein Vigantolstoß durchgeführt, außerdem die Therapie mit einem anabolen Wirkstoff eingeleitet. Mit Ausnahme eines geringen Abfalls der alkalischen Phosphatase auf 88 KAE und des Cholesterinspiegels auf 365 mg% kam es zu keiner objektiven Besserung.

Die nächste Aufnahme zur stationären Durchuntersuchung und Behandlung erfolgte am 19.5.59.

Bsg. 87/112 mm	Gal.P. negativ	Elph.:	Alb.	47,4 rel.%
Hb. 59 %	Chol. 279 mg%		α_1	3,8 rel.%
Ery. 3,12 Mill.mm^3	alk.P. 100 KAE		α_2	5,4 rel.%
Bil. 9,0 mg%	Ges.E. 9,8 g %		β	12,4 rel.%
Fe 44 γ%			γ	31,0 rel.%

Urin: Jodprobe, Methylenblauprobe positiv.

Patient in reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Haut: schmutzig gelb-braun. Einige Spidernaevi am Oberkörper. In den Gelenkbeugen, am Rücken, an den Oberarmen und Oberschenkeln bis kleinerbsengroße, erhabene, zum Teil beetartig konfluierende weißlich bis braun-gelbliche Xanthome. Am Rücken außerdem großflächige, flache braune Hautpigmentierungen. Leber 3 QF (++ bis +++). Milz 1 - 2 QF +. Rö.: Geringe Oesophagusvarizen. Die erhobenen Befunde entsprachen den früher gefundenen Werten und zeigten keine wesentlichen Änderungen. Als Ursache der deutlich erhöhten alkalischen Phosphatase mußten auch Knochenveränderungen in Erwägung gezogen werden, da der Patient in der letzten Zeit über starke Skelettschmerzen geklagt hatte. Eine Untersuchung der Serumlipide wurde an der Universität Marburg durch Herrn Dr.Eggstein durchgeführt. Die Befunde entsprachen einer biliären Zirrhose.

Untersuchungsergebnis		Normalwerte im Nüchtern-Serum
Gesamt Lipide ---	mg%	500 - 800 mg%
Gesamt-Lipod-Phosphor	39,2 mg%	6.4 - 10 mg%
Gesamt-Phosphatide	980 mg%	160 - 250 mg%
Gesamt-Cholesterin	673 mg%	160 - 230 mg%
Freies Cholesterin	509 mg%	
Verestertes Chol.	164 mg%=24 %	68 - 75 % des Ges.Chol.
Gesamtveresterte Fetts.	1010 mg%	250 - 380 mg% (als Ölsäure)
Neutralfett a.Triolein	325 mg%	bis 150 mg% als Triolein.

bezogen.

Bei verschiedenen Untersuchungen zeigte sich,wie bei der Entlassungskontrolle am 22.6.,ein erneutes Ansteigen der alkalischen Phosphatase und des Cholesterinspiegels (148 KAE bezw. 526 mg%), obwohl inzwischen eine Behandlung mit Sitosterin zur Beeinflussung der Hypercholesterinämie eingeleitet worden war.

Vom 5.1. - 5.2.60 war Herr K. erneut zur Behandlung in der Kasseler Klinik. Als Ursache der sehr heftigen Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule und der Beine fand sich eine auf dem Boden einer Osteoporose entstandene frische Kompressionsfraktur des 5. LWK neben einer alten Fraktur des 1. LWK und einer erheblichen Deformierung der WS. Der Ikterus - Bil. 14,0 mg% - und die erwähnte bräunliche Pigmentierung waren stärker geworden, die xanthomatösen Hautveränderungen hatten eindeutig abgenommen. Chol. 133 mg%. Leberhautzeichen mit Ausnahme von Lebernägeln mit uhrglasförmiger Deformierung fehlten. Leber 2 - 3 Qf, Milz 2 Qf. Duodenalsondierung: Kein Gallenblasenreflex, Caroli-Sonde nach einer Stunde noch ohne Blaufärbung. Rö.: Geringe Oesophagusvarizen. Alk.P. 84 KAE, Ges.E. 6,7 g %, Alb. 35,2 rel.%, α 1=6,8 rel.%, α 2= 10,2 rel.%, β 14,8 rel.%, γ 33,0 rel.%, Hb. 62 %, Ery. 3,13 Mill. mm^3.

Therapie: Kalzium-Präparate, Sitosterin, Durabolin, Vigantol, Gallenduschen, Gallentee, Bettruhe, Diät, Leibumschläge, Vitaminsubstitution. Bis Ende Januar kam es zu einem Absinken der alk.Phosphatase auf 62 KAE und des Cholesterins auf 193 mg%.

GOT. 1,94 BE/ml	SODH nicht meßbar	ALD	0,54 BE/ml
GPT 2,29 BE/ml	PK 0,54 BE/ml	GAPDH	2,34 BE/ml
MDH 5,55 BE/ml	HK 0,47 BE/ml	AEDH	3,81 BE/ml
GSDH 0,69 BE/ml	GDH 0,45 BE/ml	ENO	0,50 BE/ml
PFA nicht meßbar		IDH	0,75 BE/ml

Beurteilung: (26.1.60): Deutlicher Zellschaden. Relativ geringe Erhöhung der Enzymaktivitäten im Serum im Verhältnis zur Bilirubinerhöhung, ein Befund, den man häufig bei mit starker Cholostase verlaufenden Leberschäden findet.

Blindpunktion am 5.2.60. Histologie: (Prof.Dr.Wepler-962/60): Bindegewebsvermehrung und Parenchymumbau deutlich stärker als bei früheren Untersuchungen. Die Gallepigmentspeicherung in den Leberzellen - bis zur galligen Nekrose - und die Zahl der groben dunkelgrünen Gallezylinder hat besonders in der Peripherie des Parenchymumbaues deutlich zugenommen. Im

Bindegewebe mäßig dichte Infiltrate bei deutlicher Bindegewebsproliferation. Gruppen- und Einzelzelluntergang von Leberzellen. Sternzellen stark aktiviert, Gitterfaser kräftig kollagenisiert.

Beurteilung: Hochaktive biliäre Zirrhose.
Bis zur Entlassung hatte sich das subjektive Befinden des Patienten gebessert, vor allen Dingen bestanden die Beschwerden von Seiten der Wirbelsäule nicht mehr.

Epikrise: Bei einem 44-jährigen Patienten trat erstmals 1955 ein generalisierter Juckreiz auf. In den folgenden Jahren wurden stark pathologisch veränderte Leberfunktionsproben gefunden. Durch Laparoskopie, Histologie und Laparotomie war die Diagnose einer primär biliären Zirrhose gesichert. Wenn trotz intensiver Therapie die Krankheit auch weiter fortschritt,- xanthomatöse Hautveränderungen und Skelettdestruktionen zusätzlich auftraten - so konnte doch, durch eine intensive Behandlung, dem Patienten Linderung verschafft werden.

8. Fall.

J. Marie geb.Sch. Hausfrau geb. 19.8.13 Aufn.Nr.647/58

E.A.: Außer 2 Geburten und einer Fehlgeburt bis 1941 ohne Besonderheiten. Seit 1942 häufige Gallenkoliken. Chronische Cholezystitis. 1948 negatives Cholezysto- und Cholangiogramm. 1954 rheumatische Gelenkbeschwerden. Nach Irgapyrin Magen-Nüchternschmerzen. Rö.: Gastroduodenitis, Verdacht auf Gallenblasenhydrops bei Cholelithiasis. In der Folgezeit wurde die Patientin dreimal in der medizinischen Abteilung der Städt. Krankenanstalten Salzgitter - Chefarzt Dr.med.habil.Lindner - aufgenommen.

Beim 1. Krankenhausaufenthalt fehlte jeder Hinweis auf eine Lebererkrankung. Auffallend waren eine Gewichtsabnahme von 10 Kilo in wenigen Wochen, Appetitlosigkeit und eine erhebliche Druckschmerzhaftigkeit im Oberbauch. D-Sonde mit positivem

Reflex. Außer Lamblien kein pathologischer Befund. Stuhl o.B.. Okkultes Blut negativ. Cholezystektomie wegen Schrumpfgallenblase mit Solitärstein.

Ein schon damals auffallender und bei wiederholten Röntgenkontrollen immer wieder feststellbarer Füllungsdefekt im oberen Duodenum - es wurde der Verdacht auf einen Tumor im Bereich der Papillar Vateri geäußert - konnte erst bei der 3. stationären Behandlung der Patientin im Januar 1957 als sicheres Duodenaldivertikel angesprochen werden. Eine 2. Durchuntersuchung fand im Januar 1956 im gleichen Krankenhaus statt. Die Patientin zeigte ein bräunlich-blasses Aussehen und klagte über Abgeschlagenheit, Druckschmerzen im rechten Oberbauch, sowie stärkeres Hautjucken. Stuhlgang, Urin o.B.. Kein Ikterus, keine Leberhautzeichen, Leber und Milz nicht palpabel, geringe Anämie. TM 90 mg%, Diastase 16 WE, Bsg. 46/72 mm, Ges.E. 7,59 g %, Elph. Alb. 55,6 rel.%, $\alpha 1$ = 1,9 rel.%, $\alpha 2$ = 4,7 rel.%, β 12,1 rel.%, γ 25,7 rel.%.

Nach einem Abort im Juni 56 traten mehrere Gallenkoliken auf. Ende 56, Anfang 57 erneut Schmerzen unter dem Rippenbogen. 3. Krankenhausaufenthalt in Salzgitter vom 2.1.-16.2. 57. Das Hautjucken bestand nach wie vor, Leberhautzeichen fehlten. Es bestand erstmals ein Ikterus. Milz nicht palpabel, Leber 2 QF ++. Bsg. zwischen 30/60 mm und 65/100 mm, TM wechselnd zwischen 50 und 90 mg%. Das indirekte Bilirubin schwankte zwischen 0,89 mg% und 2,2 mg%. Das direkte Bilirubin war zunächst negativ, später positiv. Ges.E. 8,28 g %. Elph.: Abnahme der Albumine, Zunahme aller Globuline. Mäßige Anämie, normales weißes Blutbild. Relaparotomie: Makroskopisch normal aussehende Leber. Keine Behinderung des Gallenabflusses. Im März 1958 wurde die Patientin in Braunschweig von Herrn Prof. Dr.Wedler wegen eines Stauungsikterusses - Bil. 5,95 mg% - alk.P. 66 KAE - ohne Zeichen eines kompletten Verschlusses - Stuhl nie völlig entfärbt - behandelt und später Mitte April von dort nach Kassel verlegt.

Aufnahme in Kassel am 16.4.58. Patientin in reduziertem E.- und A.Z.. Das früher zum Teil recht starke Hautjucken war

nach einer Fehlgeburt verschwunden. Xanthelasmen waren in der Zeit zwischen den beiden Operationen erstmals aufgetreten. Appetit gut. Unverträglichkeit gegen Kohl und Fett. Stuhl grau gelb, Urin dunkel. Hepar 2 Qf. ++, Milz nicht palpabel.

Bsg. 58/95 mm	BSP. 46 % Ret.nach 45'	Glob. 3,4 g %
Chol. 200 mg%	CS. nach 50' Blaufärbg.	Gros.R. 1,08 - 2,1 ml/HL
alk.P. 96 KAE	Ges.E. 7,5 g %	Hb 76 %
Bil. 5,8 mg%	Alb. 4,1 g %	Ery. 3,62 Mill.mm^3

Die Patientin wurde am 2.5.58 durch Herrn Prof. Baumann zum 2. Mal relaparotomiert.

OP.-Befund (gekürzt): Ausgedehnte Verwachsungen im Oberbauch. Choledochus in Narbengewebe eingebettet. Er wird in Längsrichtung eröffnet. Im oberen Bereich des Choledochus - frühere Einmündungsstelle des Cystikus ? - scheint seine Lichtung durch Verklebungen eingeengt zu sein, die sich jedoch beim Sondieren leicht lösen. Duodenalwärts im Choledochus- bezw. Papillenbereich keine Abflußbehinderung. Einnähen eines T-Drains. Abfließende Galle klar. Obwohl möglicherweise die Narbenzüge und Verwachsungen im ganzen Galleduodenalgebiet eine gewisse Abflußbehinderung dargestellt haben, bestand an keiner Stelle des extrahepatischen Gallengangsystems eine echte Stenose, d.h. nach Sondierung und Einnähen des T-Drains in den Choledochus kam es nicht zu einem verstärkten Gallefluß aus der Leber. Beim Versuch der Gallengangsfüllung durch das Drain entleerte sich das Kontrastmittel sogleich ins Duodenum. Konkremente waren weder bei der instrumentellen noch manuellen Untersuchung der Gallenwege, noch bei der Cholangiographie nachweisbar. Die Leber war von normaler Farbe und Konsistenz, die Oberfläche war glatt, eine Grünfärbung fehlte. Eine Hepatico-Duodenostomie wird bei anhaltendem Ikterus empfohlen.

Postoperativ nahmen die rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden nicht ab. Im Laufe der ersten 6 Wochen nach der Aufnahme stieg der Bilirubinwert auf 11 mg% an, um dann auf 7 mg% abzufallen. Die alkalische Phosphatase bezw. der Cholesterinspiegel erreichte Ende Juli 90 KAE bezw. 250 mg%. Die Serum-

labilitätsproben blieben im wesentlichen unverändert. Serumfermente vom 14.6.58

GOT	(0,35) = 2,88 BE/ml	GSDH	(0,05) = 1,01 BE/ml
GPT	(0,25) = 3,96 BE/ml	HK	(0,05) = 1,02 BE/ml
MDH	(2,35) = 5,59 BE/ml	FK	(0,05) = 1,06 BE/ml
PFA	(0,05) = 1,13 BE/ml		

Beurteilung: Erheblicher Zellschaden intra- oder extrahepatischer Cholostase.

Blindpunktion 25.6.58 (Dr. Ulbrich) Histologie (4484/58): Leichte Bindegewebsvermehrung. Erhebliche läppchenzentrale Cholostase in Form grober Gallezylinder und körniger Gallepigmentablagerungen in den Leberzellen. In Verbindung damit deutliche herdförmige Sternzellreaktionen, Schädigung und Untergang von Parenchymzellen. In verbreiterten Periportalfeldern zum Teil lockere, zum Teil dichtere Infiltrate neben proliferierenden Bindegewebsbestandteilen und schaumzellartigen Gebilden.

Beurteilung: Prof.Dr.Kalk. Dr. Opitz: Leberfibrose. Erhebliche Cholostase mit herdförmigem Parenchymschaden.

	1.7.	20.7.	20.8.	22.9.	10.10.	
Bil.	10.1.	13.9.	7.8.	6.25	3.8	mg %
Chol.	216		203	187		mg %
Bsg.		92/107	67/103	74/112	75/114	mm
TM		50	100	60		mg %
Gros.R.		0,5 - 1.48	0.88 - 1,90	0.7 - 1.7	0.98 - 1.93	ml/HL
Ges.E.		7.8	7.5		8.2	g %
Alb.		3.5	4.1		3.8	g %
Glob.		4.3	3.4		4.4	g %
alk.P.		184	120	124	108	KAE

Kal.18 mg%	Hb.70%	C.S.nach 42'blau	Pruritus ø	GOT 3.91 BE/ml
				GPT 4.01 BE/ml
				MDH 6.67 BE/ml
				GSDH 1.68 BE/ml

Serumfermente am 10.10.58: Immer noch erheblicher Zellschaden, die Werte sind seit Juni sogar schlechter geworden.

Die Entlassung der Patientin erfolgte Mitte Oktober 1958. Während des mehrmonatigen Klinikaufenthaltes hatte man folgende Therapie durchgeführt: Leberschutztröpfe im Wechsel mit Hepsan und Laevosan i.v. an den infusionsfreien Tagen, Felicur, Gallentee per os, dazu Bettruhe, Diät, feuchtheiße Oberbauchwärme. Ab Anfang August 1958 wurde Deltacortril in abfallender Dosierung - Beginn mit 50 mg täglich - gegeben. Ein Sulfonamid, dem Leberschutzwirkung zugesprochen wurde, erhielt die Patientin erstmals in der 2.Augusthälfte. Eine am 18.7. durch das T-Drain durchgeführte Cholangiographie ergab keinen von der Norm abweichenden Befund.

Die nächste Kontrolluntersuchung fand bei Frau J. in der 2. Novemberhälfte 1958 statt. Bei unverändertem Allgemeinzustand fanden sich nahezu die gleichen Werte wie bei der letzten Untersuchung. Es wurde der Patientin empfohlen, die Therapie mit dem Sulfonamid-Präparat weiter durchzuführen. Außerdem die übrigen Behandlungsmaßnahmen fortzusetzen.

Mitte Februar 1959 wurde eine 2. ambulante Kontrolle durchgeführt. Die Patientin war in gutem A.Z. und fühlte sich wohl. Leber nicht vergrößert, Milz nicht palpabel. Geringe Anämie (Hb. 73 %).

Ges.E. 7,6 g %	Chol. 346 mg %	Elph.Alb.	38,4 rel.%
TM. 60 mg %	Bil. 3,4 mg %	$\alpha 1$	4,6 rel.%
Gros.R. 0,69-1,70 ml/HL	BSP. 35 % Ret.nach 45'	$\alpha 2$	9,0 rel.%
alk.P. 39 KAE	C.S.: blau nach 62'	β	16,5 rel.%
		γ	31,5 rel.%

Blindpunktion am 20.2. (Dr.Wildhirt): Histologie (1380/59 - Dr.Opitz -): Die früher so erhebliche Cholostase ist diesmal praktisch völlig verschwunden. Nur noch vereinzelt im Läppchenzentrum körniges Gallepigment. Starke Aktivierung des Sternzellsystems mit zum Teil herdförmiger Proliferation. Knötchen aus geschädigten und untergehenden Leberzellen nachweisbar. In den gering ausgezogenen Periportalfeldern dichte Lymphozyteninfiltrate. Keine erhebliche Infiltrateinbrüche

in das benachbarte Parenchym. Fett und Eisen fehlten nahezu vollständig. Gitterfasern gering kollagenisiert.

Beurteilung: Weitgehende Änderung des histologischen Bildes. Jetzt Zeichen einer deutlich aktiven, subakuten bis subchronischen Hepatitis. Vollständiger Schwund der Cholostase. Kein Übergang in Zirrhose. Es fällt sogar schwer, von einer Fibrose zu sprechen.

Zur weiteren medikamentösen Behandlung wurde der Patientin folgendes empfohlen: Laevohepan-Dragees täglich. Dreimal wöchentlich Laevohepan und Laevosan i.v., daneben Ablaufsonden mit anschließender Duodenal-Dusche. Bei schlechten Venenverhältnissen Iloban i.m. anstelle der genannten i.v.-Spritze.

Bei der Wiedervorstellung Anfang September 1959 befand sich Frau J. in gutem Allgemeinzustand. Die Leberfunktionsproben zeigten eine Zunahme der Gelbsucht bei gering gebessertem Serumeiweißbild.

Die Patientin wurde im April 1961 erneut stationär aufgenommen. Im Sommer 1960 hatte sie 6 Wochen zu Hause strenge Bettruhe und Diät wegen eines ikterischen Schubes eingehalten. Nachdem man Frau J. zusätzlich zur üblichen Therapie Urbason und später Reducdyn verordnet hatte, besserte sich ihr Befinden schnell. Ende 1960 waren dann starke Rückenschmerzen aufgetreten, die weder durch Kalk- noch durch Hormonpräparate gebessert werden konnten. Diesmal fand sich ein deutliches Palmarerythem, andere Leberhautzeichen fehlten. Der Appetit war gut, Xanthelasmen waren wieder nachweisbar, die Patientin hatte an Gewicht zugenommen. Leber 3 - 4 QF ++, Milz 2 QF +. Geringe normochrome Anämie, normales weißes Blutbild.

Ges.E.	7,6 g %	Bsg.	49/60 mm	Gros.R.	0,92-2,0 ml/HL
Elph. Alb.	42 rel.%	Chol.	370 mg%	BSP.	42 % Ret.nach 45'
α 1	5,2 rel.%	Bil.	6,3 mg%	alk.P.	15 BLE
α 2	12,0 rel.%	TM	100 mg%	GOT	45 WE
β	16,0 rel.%			GPT	138 WE
γ	25,0 rel.%				

Rö.: Mäßige Osteoporose der LWS. Duodenal-Sondierung: Negativer Gallenblasenreflex.

Am 5.4.61 wurde die Patientin erneut blindpunktiert. Das histologische Präparat - Beurteilung Dr. Opitz - zeigte eine mäßige läppchenzentrale Cholostase sowie geringe Reste einer Hepatitis (einzelne Sternzellknötchen, lockere Rundzelleninfiltrate im periportalen Bindegewebe, Reste geschädigter und untergehender Leberzellen).

Eine Kontrolle der Bilirubinwerte und der Transaminasen ließ trotz Belastung keinen Anstieg erkennen.

		bei Ruhe	Nach Belastung 2 Stunden Aufstehen	Nach Belastung 3 Stunden Aufstehen
	19.4.	25.4.	25.4.	29.4.
Bil.	7,0	8,6	8,6	7,4 mg %
GOT	3,47	4,76	4,44	4,12 BE/ml
GPT	10,0	11,42	10,52	7,69 BE/ml

Die Behandlung bestand in der Verordnung von Essentiale Kapseln, von Enzynorm und Cholipin. Dazu kam 40 mg Urbason in abfallender Dosierung bis zu der Erhaltungsdosis von 4 mg täglich. Hepagrisevit forte i.m. Durabolin 2mal wöchentlich 50 mg i.m. Leberdiät, Gallenduschen, feuchtwarme Oberbauchwärme. Ab Anfang Juni tgl. 2 Ampullen Reducdyn.

Unter dieser Therapie ging es der Patientin zwar recht gut, ein Vergleich der Leberfunktionsproben zeigte aber nur eine geringe Abnahme der Bilirubin- und Phosphatasewerte. Der Bilirubinspiegel sank von 7,1 auf 4,9 mg%, die alk. Phosphatase fiel im gleichen Zeitraum von 15.6 auf 9.5 BLE. Die Cholesterinwerte, die Blutsenkung und das Serumeiweißbild zeigten keine Änderung. Die Transaminasen lagen bei der Entlassung am 23.6.61 bei GOT: 6,15 BE/ml und GPT 7,54 BE/ml. Obwohl sich die Patientin streng an die ihr gegebenen Vorschriften hielt, kam es Ende August 1961 wieder zu einem ikterischen Schub. Frau J. wurde in die Städt. Krankenanstalten Salzgitter aufgenommen und dort die weitere Therapie nach Vereinbarung mit Herrn Prof. Kalk durchgeführt. Trotz einer intensiven Behandlung mit Urbason in abfallender Dosierung, Durabolin, Hepagrisevit forte, täglichen Duodenalsonden und choleretisch

wirkenden Medikamenten stieg der Bilirubinspiegel weiter an und erreichte trotz zusätzlicher Verabreichung von Leberschutzinfusionen und Reducdyn Werte über 10 mg%. Die übrigen Leberfunktionsproben zeigten nur unwesentliche Änderungen gegenüber den in Kassel erhobenen Befunden. Da die Patientin sich immer wohl fühlte, wurde eine strenge Liegekur von ihr nicht durchgeführt. Mit Milirubinwerten um 8 mg % wurde sie am 3.11.61 entlassen. Am 23.11. wurde im Stadtkrankenhaus Kassel die nächste Blindpunktion durchgeführt.

Histologie Dr. Opitz: Kein Parenchymumbau. Fibrose mit verbreitertem vielfach dicht infiltrierten Periportalfeldern, die reiserförmige Ausstrahlung in die Läppchen zeigen. Im Gegensatz zur letzten Untersuchung mäßig akuter Schub mit Wechsel zwischen relativ wenig aktivierten Sternzellbezirken und sehr lebhaften Proliferationsherden mit entsprechender Parenchymschädigung. In diesem Bereich Gallepigmentablagerungen und reichlich grobkalibrige Gallezylinder.

Beurteilung: Ältere Hepatitis mit Fibrose und mäßigem akutem bis subakutem Schub. Erstaunliche Begleitcholostase. Feingeweblich noch keine biliäre Zirrhose.
In der Folgezeit kam es trotz energischer Therapie zu einem unaufhaltsamen und jetzt schnellen Fortschreiten der Krankheit. Am 18.4.1962 verstarb die Patientin im Koma hepaticum.

Epikrise: Bei der Patientin trat 1942 im Alter von 29 Jahren erstmalig eine Gallenkolik auf. Auch in den darauffolgenden Jahren war sie laufend wegen Erkrankungen der Gallenwege - chronische Cholezystitis, Gallenblasenhydrops bei Cholelithiasis - in Behandlung. Die 1954 wegen einer Schrumpfgallenblase durchgeführte Cholezystektomie führte nicht zu einem völligen Verschwinden der Oberbauchbeschwerden. Hautjucken trat 1956, ein Ikterus erstmals Anfang 1957 auf. Eine ätiologische Klärung der vorliegenden Gelbsucht war auch durch eine Relaparotomie nicht möglich. Bei einer 2. Relaparotomie fand sich eine gewisse Einengung der abführenden Gallenwege, aber keine eigentliche Stenose. Wiederholte histologische Untersuchungen zeigten eine, starken Schwankungen unterworfene,

Cholostase, eine Fibrose und wiederholte nekrotische Schübe. Obwohl die Leberfunktionsproben während der langjährigen Krankheitsdauer meist nur gering verändert waren und die Patientin sich überwiegend wohlfühlte, führte das Krankheitsbild unaufhaltsam fortschreitend zum Tode der Patientin im hepatischen Koma. Die intrahepatische Cholostase und andere Zeichen einer Gallenstauung, die deutlich verlängerte Ausscheidungszeit für Bromthalein über die D-Sonde bei den nur geringfügigen Verschiebungen im Serumeiweißbild lassen die Diagnose einer chronischen cholostatischen Hepatose auf dem Wege zur primär biliären Zirrhose bezw. durch das Auftreten von Xanthelasmen zur xanthomatösen biliären Zirrhose zu.

Andere mit Verschlußsymtomatik einhergehende Lebererkrankungen konnten durch Anamnese, klinischen Verlauf, histologische und biochemische Untersuchungen differentialdiagnostisch abgetrennt werden.

9. Fall.

H. August geb. 26.1.1925 Tischler

F.A.: o.B., E.A.: Bis 1943 war der Patient immer gesund. Im gleichen Jahr wurde der Patient verwundet, 1947 machte er in Gefangenschaft eine schwere Furunkulose und eine Ruhr durch. Wegen des Verdachtes auf eine chronische Cholezystitis, eine Cholangitis und eine Gastritis erfolgte die Einweisung in die Kasseler Klinik (4.4. - 15.7.51).

Der Patient war in ausreichendem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Er klagte über Sodbrennen, Unverträglichkeit von Speisen und gehäuftes Erbrechen. Seit einem Jahr bestand ein geringer Ikterus. Urin: auffallend dunkel, Stuhl: hellgelb, breiig. Eine leichte Abwehrspannung und Druckschmerzhaftigkeit war im rechten Oberbauch nachweisbar. Die Milz war nicht vergrößert, die Leber überragte den Rippenbogen um 1 - 2 QF und war deutlich konsistenzvermehrt (++).

Hb 89 %	os.Res. 0,48-0,28% NaCl	TM 100 mg%
Ery. 4,3 Mill. mm^3	Retk. 2 ‰	Fg. Ø
Leuko. 6800 mm^3	Bil. 1,65 mg %	Gros.R. 0,75 - 1,79 ml/HL
Thromb. 404.000 mm^3	dir. +	

Urin: Ubg +, Ub. +, Bil.: Methylenblauprobe +, Jodprobe Ø.

Gallenblasenreflex bei der Duodenalsondierung nach Ölgabe positiv. Röntgenologisch gelang keine Darstellung von Gallenblase oder Gallenwegen. Die am 28.4.51 durchgeführte Laparoskopie (Dr.Ulbricht) zeigte eine normale Gallenblase bei gering vergrößerter aber normal aussehender Leber. Auch die übrige Bauchhöhle zeigte keine Besonderheiten.

Histologie: (907/51 - Dr. Heinemann): Im Präparat breite, nur zum Teil zellreiche Bindegewebszüge, die das Lebergewebe durchziehen und zu einer Zerschnürung der Läppchen geführt haben. Im Bindegewebe sogenannte Gallengangswucherungen. Gitterfasern kollagenisiert. In einigen Leberzellen braun-grünes Pigment. Keine Gallethromben. Fett kaum vorhanden, Sternzellsystem ruhig.

Beurteilung: Narbenbildung und Zerschnürung möglicherweise als Folge einer Hepatitis.

Herr Prof. Kalk war auch der Meinung, daß hier ein posthepatitisches Geschehen vorlag, aber mit inzwischen erfolgtem beginnendem Übergang in Zirrhose. Wegen der geringen im Präparat vorhandenen Aktivität sah er die Prognose dieser Zirrhose als günstig an.

Die wiederholten Kontrollen der Leberfunktionsproben zwischen Anfang April und Anfang Juni erbrachten immer einen Bilirubinspiegel zwischen 1,55 bis 2,25 mg% bei normalen Serumlabilitätsproben.

Blindpunktion am 6.6.51 (Dr. Wildhirt). Im histologischen Präparat - 1154/51 - fanden sich dieselben Veränderungen wie bei der ersten Untersuchung (Dr. Heinemann). Herr Prof. Kalk wies zusätzlich auf die auffallende und vorwiegende Ausbreitung des Bindegewebes im Periportalraum hin.

Auch die in der Folgezeit bis Anfang Juli durchgeführten Kontrollen zeigten, wie früher, keine oder nur gering veränderte

Leberfunktionsproben. Auch in einem dritten, Anfang Juli gewonnenen, histologischen Präparat - 1406/51 - fand sich gegenüber den letzten Befunden keine Verschlechterung im Sinne einer Vermehrung des Bindegewebes oder einer zunehmenden Zerschnürung der Leberläppchen. Eine stärkere Gallepigmentierung oder Stauung fehlte (Dr. Heinemann). Möglicherweise war dies nach Meinung von Herrn Prof. Dr. Kalk darauf zurückzuführen, daß man bei der Punktion in einen bindegewebsarmen Leberbezirk geraten war. Die erhebliche Vermehrung und auffallende Verdickung der kollagenen Fasern wurde als Restzustand nach einer Hungerleber angesehen.

Behandelt wurde der Patient während seines Klinikaufenthaltes mit Leberextrakten, Vitamin-B-Komplex, choleretisch wirkenden Medikamenten, D-Ablaufsonden, Diät und feuchtheißen Leibumschlägen. Die Leber blieb aber vergrößert und weiterhin deutlich konsistenzvermehrt. Im Juli 51 wurde der Patient nach Hause entlassen. Am 18.8.51 erfolgte seine Wiederaufnahme zur Nachuntersuchung. Herr H. fühlte sich subjektiv wohl, es bestand ein geringer Ikterus - Bilirubin 2,5 mg% -. Das Serumeiweißbild, die Blutsenkung, das Blutbild und die Galaktoseprobe waren nicht krankhaft verändert. D-Sonde: positiver Ölreflex.

Kontroll-Laparoskopie am 22.8.: In der Bauchhöhle Spuren von Aszites. Leber braunrot, beide Lappen gleichmäßig erheblich vergrößert, Oberfläche völlig glatt. Unter der stellenweise verdickten Kapsel kleine, stecknadelkopfgroße Zystchen. Gallenblase birnengroß, prall gefüllt, wandverdickt.

Lap.-Diagnose: Auffallender Kontrast zwischen den makroskopischen praktisch normalen und dem bekannten histologischen Befund.

Histologie: 1754/51 - Dr. Heinemann -. Aus verbreiterten zellreichen und sogenannte Gallengangswucherungen enthaltenden Periportalfeldern ziehen deutliche Kollagenfaserzüge in benachbarte Leberläppchen. Eine echte Zerschnürung mit Pseudoläppchenbildung liegt vor. Fett fehlt. Eine stärkere Gallestauung läßt sich nicht nachweisen. In den läppchenperipheren Leberzellen Gallepigmentablagerung.

Herr Prof. Dr. Kalk sprach in seiner Beurteilung erneut von einer nur wenig progredienten aber eindeutigen Leberzirrhose. Eine Kontrolle der Leberfunktionsproben erbrachte keine neuen Ergebnisse.
Das wieder durch Blindpunktion Anfang November 1951 gewonnene histologische Präparat - 2340/51 - Dr. Heinemann - zeigte u.a. ein Fortschreiten des Zerschnürungsprozesses und zum Teil zugrunde gehende Parenchyminseln, also trotz teilweise vorliegender relativ kernarmer Bindegewebsabschnitte keine Beruhigung des Prozesses. Die Eisenfärbung war negativ.
In seinen Erläuterungen zum Präparat wies Herr Prof. Kalk nochmals darauf hin, daß die Zirrhose mit Vorliebe periportal abläuft und daß auch innerhalb noch erhaltener Läppchen die kollagenen Fasern ausgesprochen verdickt sind, was möglicherweise als Vorläufer einer späteren weiteren Läppchenzerteilung anzusehen sei. Herr Prof. Kalk erwähnt weiter die Zunahme der Pseudoläppchenbildung und betont folgendes: Das Bild dieser Zirrhose scheint von grundsätzlicher Bedeutung zu sein, da entzündliche Erscheinungen viel weniger ausgeprägt sind, als bei einer posthepatitischen Zirrhose und zum anderen der Einbruch in die Läppchen nicht im Zusammenhang mit dem Vormarsch von Entzündungszellen erfolgt. Ebenso auffallend wie der histologische Befund ist die Diskrepanz zwischen diesem und den Leberfunktionsproben, die auch diesmal wesentliche Änderungen vermissen lassen.

Kontroll-Laparoskopie: (12.12.51 - Dr.Ulbricht -): Geringer Aszites, beide Leberlappen in allen Durchmessern deutlich verkleinert. Lebervorderrand scharf. Prall gefüllte, überdehnte Gallenblase mit verstärkter Gefäßzeichnung, fast ebene, weiß-rötliche Leberoberfläche.

Lap.-Diagnose: Kein Anhalt für eine Zirrhose. Auffallend aber das beginnende Pfortadersyndrom: Aszites, Gefäßerweiterungen im Bereich des peritoneum parietale und im Netz. Sehr dünne kleine Leber, deren Farbe am besten zur großen, weißen Leber paßt, eventuell auch zur Fettleber.

Histologie: (2621/51 - Dr. Heinemann -): Wenig Änderung im Vergleich zum letzten Befund mit Ausnahme einer jetzt unterschiedlich stark ausgeprägten Gallestauung.
Behandelt wurde der Patient laufend mit Leberextrakten (eine wesentliche Änderung ist im histologischen Bild dadurch nicht eingetreten, Prof. Dr. Kalk), Traubenzucker, Vitamin-B-Komplex i.v., außerdem mit Diät, Traubenzucker per os, Temoebilintee und Gallenduschen. Die Entlassung erfolgte am 20.12.51.
Wiederaufnahme am 17.4.52: Patient in gutem Allgemeinzustand, Wohlbefinden solange der Patient Schonung eingehalten hat. Blutbild o.B., die Leberfunktionsproben im Normbereich. Bsg. 3/13 mm, Bil. 2,35 mg%, dir.(+), Gal.P. neg., Ges.E. 7,0 g %, Elektrophorese: Keine Verschiebung des Serumeiweißbildes, Urin: Ubg +, Ub ++, Bil.+ J-Probe Ø, M-Probe +. D-Sonde: Nach Mg-Sulfat kein Reflex.

Kontroll-Laparoskopie: (23.4.52 - Dr.Ulbricht -): Kein Aszites. Leber fast noch kleiner und dünner als bei der letzten Kontrolle. Oberfläche nur bei starker Vergrößerung minimal gekörnt. Gallenblase wieder groß und überdehnt, diesmal reizlos, Milz vergrößert sichtbar, Zeichen portaler Hypertension deutlich.

Histologie: (990/52 - Dr. Heinemann -): Geringe Sternzellaktivität. Einzelzellnekrosen und Cholostase fehlen diesmal. Sonst keine Befundänderung im Vergleich zur letzten Untersuchung.

Mit Ausnahme einer geringen Abnahme des Bilirubinwertes auf 1,25 mg% zeigten die übrigen Laborbefunde bis Anfang Mai keine Änderung. Auffallend war, daß überhaupt während der ganzen Beobachtungszeit von Herrn H. immer nur der Bilirubinspiegel pathologisch verändert war und eine deutliche Einschränkung der Gallenblasenfunktion bestand. Therapie während der ambulanten Behandlung: Leberextrakte, Diät, körperliche Schonung, choleretisch wirkende Medikamente.

Vom 25.11. bis 5.12.52 kam der Patient wieder in die Klinik. An seinem Allgemeinzustand hatte sich nichts geändert, er fühlte sich wohl. Ein Vergleich der erhobenen Untersuchungsbefunde mit früheren ließ Änderungen nicht erkennen. Die

Lebervergrößerung bestand weiterhin, die Leberkonsistenz hatte aber deutlich abgenommen. Die oben erwähnte Therapie wurde weiter durchgeführt, außerdem Vitamin-B-12 und Folsäure weitergegeben. Die nächste stationäre Kontrolle fand zwischen dem 26.5. und 8.6.53 statt. Der Patient hatte sich zunächst wohlgefühlt, später war es aber zu einer deutlichen Gewichtsabnahme und kurz vor dieser Wiederaufnahme zum Auftreten eines starken Hautjuckens gekommen. Leber- und Milzbefund hatten sich in der Zwischenzeit nicht geändert. Serumlabilitätsproben im Normbereich, Bromthaleinprobe: pathologischer Ausfall, Ga.P. neg., Blutfarbstoffgehalt normal, osmotische Resistenz und Erythrozytendurchmesser ebenso. D-Sonde mit Mg-Sulfat ohne Reflex, negatives Cholangio- und Cholezystogramm. Auch bei der Kontroll-Laparoskopie vom 30.5.53 - Dr.Wildhirt - war makroskopisch keine Leberzirrhose zu diagnostizieren. Es fand sich im wesentlichen eine weiter zunehmende Atrophie der Leber neben einem starken Pfortadersyndrom zum Teil schon mit deutlicher Varizenbildung. Das histologische Präparat - 1374/53 -, das Prof. Dr. Kalk und Dr. Heinemann zur Beurteilung vorgelegt wurde, zeigte im wesentlichen die gleichen Veränderungen wie früher. Für eine Progredienz des Leidens sprach jedoch die Zunahme der zelligen Infiltration im Bereich der Glisson'schen Dreiecke und die diesmal zahlreichen und tieferen Bindegewebseinbrüche in die Leberläppchen. Auffallend war wieder der hohe Gehalt an Gallepigment und die stellenweise recht plumpen Gallethromben, was für eine mechanische Stauung sprach, möglicherweise aber auch durch die Bindegewebszunahme bedingt war. Dunkle, grobe Gallefarbstoffablagerungen neben Thromben zeigte auch das Hepatogramm. Diese Veränderungen ließen neben dem ursprünglichen Prozeß an eine jetzt zusätzlich bestehende Gallenabflußstörung denken. Eine operative Revision der Gallenwege wurde in Betracht gezogen.

Die nächste stationäre Nachuntersuchung und Behandlung fand vom 20.10. bis 12.12.53 statt. Diät und Schonung, in diesem Fall sogar in Form überwiegender Bettruhe hatte der Patient eingehalten. Seit August fiel Herrn H. eine zunehmende Gelbfärbung auf. Mitte Oktober traten Rückenschmerzen und ein

starkes Druckgefühl unter dem rechten Rippenbogen auf. Gewichtsabnahme 5 Kilo. Bei der Aufnahme klagte der Patient, dessen A.Z. sich deutlich verschlechtert hatte, über heftigen Uckreiz. Spidernaevi, ein Palmarerythem und ein Ikterus waren deutlich nachweisbar. Stuhl entfärbt, dünn breiig, Blutbild o.B., Leber 3 QF ++, Milz ø Bsg. 9/16 mm, Bil. 7,95 mg%, Gros.R. 1,04 - 2,20 ml/Hl, Ges.E. 7,6 g %, Alb. 5,25 g %, Glob. 2,35 g %, Prothrombin 26%.
Leberfunktionsproben nach wie vor negativ, obwohl der Gallenfarbstoffgehalt im Blut stark zugenommen hatte. D-Sonde: Bilirubin 2,7 mg%, Gallenblasenreflex negativ. Laparoskopie - 24.10.53 - mit gleichzeitiger Cholangiographie Dr.Wildhirt: Leber nach wie vor nur sehr flach gehöckert. Farbton diesmal aber deutlich grünlich, Milz vergrößert, sichtliche Zunahme des Pfortadersyndroms. Direkte Punktion der sehr großen Gallenblase. Absaugen von 75 cm^3 zähflüssiger Galle, anschliessendes Einbringen von 20 cm^3 einer 40%-igen Perabrodil-Lösung.

Lap.-Diagnose: Pfortadersyndrom bei Leberzirrhose. Sicher partielle Galleabflußbehinderung mit mechanischem Ikterus. Rö.-Gallenwege: Innerhalb der Gallenblase keine Füllungsaussparung. Auch im Bereich des Zysticus und Choledochus kein Konkrementnachweis. Nach Hypophysin keine Gallenblasenkontraktion.
Operation am 6.11.53 durch Herrn Prof. Dr. Baumann: Mittelgroße, ziemlich stark gefüllte Gallenblase. Konsistenzvermehrte fein bis mittelgrob gehöckerte Leber, die aber nur geringe Niveauunterschiede an ihrer Oberfläche erkennen läßt. Leberfarbe überwiegend braun, grünliche Komponente jedoch nicht zu übersehen. Steine bei der Palpation der Gallenblase nicht feststellbar. Choledochus nicht gestaut. Obwohl kein Anhalt für eine Stauung in den ableitenden Gallenwegen gegeben ist, wird aus Sicherheitsgründen eine Choledochotomie ausgeführt, bei der sich,wie bei der Punktion, wieder nur wenig hellgelbe Galle entleert. Choledochus ohne Schwierigkeiten bis ins Duodenum zu sondieren.

Einlegen eines T-Drains, das 14 Tage nach der Operation entfernt wird. Am 4.12. Rückverlegung des Patienten zur Inneren Abteilung. Leber 3 - 4 QF ++, Milz (+), Spidernaevi +, Palmarerythem ø. Bil. 4,3 mg%, Gros.R. 1,38 - 2,48 ml/HL, Elph.: Alb. 48,0 rel.%, α1 = 7,3 rel.% α2 = 11,0 rel.%, β = 10,6 rel.%, γ = 23,1 rel.%, Fe 134 γ%, BSP.: pathol.Ausfall.

Entlassung des Patienten Mitte Dezember 53: Nach wie vor deutlicher Ikterus und starkes Hautjucken. Auch nach einer 6-wöchigen Kur im Februar/März 1954 in Bad Homburg keine Besserung. Mitte des gleichen Jahres Nachlassen der Gelbsucht, bei subjektivem Wohlbefinden, gutem Appetit, normaler Verdauung und geringerem Hautjucken.

Eine nächste stationäre Kontrolle wurde vom 14. - 17.9.54 durchgeführt. An dem Allgemeinzustand des Patienten hatte sich nichts geändert. Die Leberfunktionsproben waren nach wie vor negativ. Eine Ausnahme machten nur die Bromthaleinretention, die nach 45' bei einem Bilirubinspiegel von 2,85 mg% bei 42 % lag, und eine alk. Phosphatase von 20 KAE. Oesophagusvarizen konnten nicht nachgewiesen werden. Blutbild o.B.. D-Sonde mit Gallenfluß, aber ohne Reflex.

Bei der Entlassung wurde dem Patienten empfohlen, die bisherige Therapie fortzusetzen, außerdem aber Gallentee und Bilamid zu nehmen. Nach einer über 3-jährigen Pause erfolgte im November 1957 nach 2 Kuren 1955 und 56 in Bad Homburg die Wiederaufnahme des Patienten (28.11.57 - 5.4.58). Herr H. hatte in der Zwischenzeit streng die Diät eingehalten, dazu Hepsan Temoebilin und viel Traubenzucker eingenommen. Im August 1957 traten dann erneut eine deutliche Gelbsucht, starke Blähungen und ein Druckgefühl im rechten Oberbauch auf. Das stets vorhandene, aber über einen längeren Zeitraum nur gering belästigende Hautjucken nahm wieder an Intensität zu. Der Allgemeinzustand war reduziert, der Patient hatte bei gutem Appetit an Gewicht verloren. Kratzeffekte und Lebersternchen waren vorhanden. Milz 1 - 2 QF +, Leber 2 - 3 QF ++.

Hb. 84 %	Bsg. 17/40 mm	C.S.: nach 24' Blaufärbg.
Ery. 4,14 Mill.mm^3	Bil. 5,0 mg%	TM 80 mg%
Leuko. u. Thromb. o.B.	BSP um 50 % Ret. nach 45'	Gros.R. 0,68-1,72 ml/HL
alk.P. 24 KAE		Ges.E. 8,3 g %

Blindpunktion am 4.12.57 - Dr. Wildhirt.

Histologie (7879/57 - Prof. Dr. Wepler): Zylinder von wechselnd breiten Bindegewebsstraßen durchzogen, die unregelmäßig große Parenchymabschnitte abschnüren. Bindegewebe stellenweise zellreich. Grenzen zum Parenchym überall undeutlich. Eine konzentrische Schichtung des Bindegewebes um die Parenchyminseln herum - eine Pseudoläppchenbildung - fehlt. Endparenchymisierung und enge Vermischung zwischen Bindegewebe und Parenchym im Grenzbereich. Sternzellen im allgemeinen ruhig. Wo Leberzellen zugrundegehen und Bindegewebe sich innerhalb der Läppchen ausbreitet, erhebliche Sternzellreaktion. Läppchenperiphere Leberzellen mit Protoplasmaschwellung, Körnelung und erhebliche Speicherung von Gallepigment. Daneben massenhaft hellgrüne Gallezylinder. Läppchenzentren teilweise noch mit normalem Aufbau, fast völlig gallefrei. Eindrucksvolle Gallengangswucherungen. Keine Fett- und Eisenablagerungen, z.T. hochgradige Gitterfaserkollagenisierung.

Beurteilung: Zirrhotischer Umbau der Leber, der von dem üblichen Befund der posthepatitischen Zirrhose völlig abweicht. Sicherlich eine biliäre, genauer gesagt: cholangitische Zirrhose (siehe auch Punktate 1154/51 und 1374/53).

Verlaufskontrolle von Dezember 1957 bis April 1958: Bilirubinspiegel um 4,5 mg% - nur Mitte Dezember bei 6,5 mg% - Senkungsmaximum: 44/72 mm Mitte Januar. Die übrigen Befunde ergaben folgende Werte. (Minimum - Maximum) Takata 60 - 80 mg%, Gros' sche Reaktion 0,36 - 1,4 und 0,88 - 1,8 ml/HL, alk. Phosphatase 22 - 31 KAE, Ges.E. 6,8 (Alb.3,9, Glob. 2,9) - 7,8 g % (4,3 und 3,5 g%).

Während dieses mehrmonatigen Krankenhausaufenthaltes wurde Herr H. mit Diät, Bettruhe, feuchtwarmer Oberbauchwärme, Gallentee, Duodenalduschen, sowie Leberschutzinfusionen behandelt.

An den infusionsfreien Tagen erhielt er Laevolepan, Laevosan, Decholin und Hepsan i.v.. Interkurrent wurden 400 mg Prednison gegeben.

Dem Patienten wurde bei der Entlassung empfohlen, halbtägig Bettruhe einzuhalten, die Diätvorschriften zu beachten und choleretisch wirksame Medikamente einzunehmen. Wegen der Hartnäckigkeit des Entzündungsprozesses in Kombination mit der intrahepatischen Cholostase wurde zu einer Dauertherapie mit geringen Prednisondosen geraten.

Vom 12.9. bis 15.11.58 befand sich Herr M. wieder zur Nachuntersuchung und Behandlung in der Kasseler Klinik. Sein AZ. hatte sich inzwischen wesentlich verschlechtert: Zunahme der Gelbsucht und des Leibesumfanges. Leichtes Hautjucken, dauerndes Druckgefühl im rechten Oberbauch. Starker allgemeiner Haarausfall. Starker Meteorismus, aber kein eindeutiger Aszites. Leber und Milz 2 QF ++. Spidernaevi in großer Zahl vorhanden. Geringe Anämie, röntgenologisch keine Oesophagusvarizen.

Bsg. 54/74 mm	C.S.: Blaufärbg.nach 16'	Ges. E	7,6 g %
Bil. 7,4 mg%	alk.P. 34 KAE	Alb.	3,5 g %
BSP. 46 % Ret.nach 45'	TM 50 mg%	Glob.	4,1 g %

Urin: Bil.: J. ++, Ubg. ++. ub.+ M. ++

Diese Werte änderten sich während der 2-monatigen Behandlungszeit nur sehr unwesentlich. Die Therapie unterschied sich von früheren Maßnahmen nur durch eine intensive Verabreichung von Deltacortril und Iloban.

Nach 4 Monaten wurde der Patient wieder stationär aufgenommen (10.3. - 31.7.59). Weitere Verschlechterung seit der letzten Behandlung. Leberhautzeichen wie Geldscheinhaut, Palmarerythem und Spidernaevi waren deutlich, zum Teil stark ausgeprägt. Aszites. Keine Ödeme.

Bsg. 20/28 mm	BSP.: 45 - 50 % Ret.nach 45'	K.	4,3 mval/l.
Bil. 10,3 mg%	Na. 133 mval./l.	TM	50 mg%.

Zwischen Anfang April und Ende Juli kam es zu keiner Änderung der obenerwähnten Befunde. Der Patient wurde wie üblich behandelt, zusätzlich wurden diuretisch wirksame Medikamente wie

Orpidan, Esidrix, Diamox und Purinor unter gleichzeitiger Zufuhr von Kalium verordnet.

Anfang August wurde der Patient auf eigenen Wunsch entlassen. Schon 4 Wochen später kam er erneut für 3 Monate zur Aufnahme (6.9. - 5.12.59). Er litt unter körperlicher Schwäche, Schwindelgefühl, schlechtem Schlaf, Inappetenz, Oberbauchbeschwerden, starker Verstopfung und Erbrechen bei jedem Aufstehen. Herr H. war deutlich benommen und zeigte am ganzen Körper Kratzeffekte. Leberhautzeichen, Aszites und ein Foetor hepaticus waren nachweisbar. Leber und Milz 2 - 3 QF vergrößert, Leber mäßig, Milz stärker konsistenzvermehrt.
Hb. 77 %, Ery. 3,92 Mill.mm^3, Leuko. 6000 mm^3, K. 2,18 mval/l, Na.158 mval/l, alk.P. 44 KAE, Bsg. 62/96 mm, Bil. 9,7 mg%, BSP 44 % Ret. nach 45', TM 40 mg%, Gros.R. 0,52 - 1,58 ml/HL, Ges.E. 6,8 g %, Alb. 3,15 g %, Glob. 3,7 g %. Der weitere Verlauf zeigte ein Abfall des Bilirubinspiegels bis auf 5,4 mg%. Anfang Dezember während der Takata auf 60 mg%, die Gros'sche Probe 0,75 - 1,75 ml/HL im gleichen Zeitraum anstiegen. Unverändert blieb die alkalische Phosphatase, während der Juckreiz unter der Behandlung deutlich geringer wurde. Der vorübergehend nachweisbare Leberfoetor konnte schließlich nicht mehr festgestellt werden. Eine Neigung zur Hypokaliämie, die auch im EKG nachweisbar war, und durch die Verordnung von Diureticis verstärkt wurde, konnte durch Kaliumsubstitution beseitigt werden. Zusammen mit dem Bilirubinrückgang und dem Verschwinden des typischen Lebergeruches waren auch vorübergehend nachweisbare Veränderungen am Mund - glatte rote Zunge, Lacklippen - nicht mehr nachweisbar. Leber und Milzvergrößerung sowie die Bromthaleinretention blieben unverändert. Der Hämoglobingehalt schwankte zwischen 60 und 70 % bei einer Erythrozythenzahl von 3,2 - 3,9 Mill.mm^3. Die Veränderungen von GOT = 3,72 BE/ml, GPT 0,99 BE/ml, MDH = 6,77 BE/ml und GSDH 0,23 BE/ml entsprechen einem älteren Parenchymschaden (29.10.59).

Die medikamentöse Therapie bestand aus Laevohepan, Purinor, Laevosan i.V. im Wechsel mit Leberschutzinfusionen und Kaliumzusatz. Zusätzlich wurde über einen längeren Zeitraum Prednisolon gegeben.

Die letzte Aufnahme des Patienten erfolgte am 24.4.60 wegen Bluterbrechens und Teerstühlen. AZ. stärker reduziert. Foetor hepaticus. Spidernaevi und Ikterus stark ausgeprägt. Palmarerythem und Aszites vorhanden. Leber und Milz 2 QF ++. Hb. 48 %, Ery. 2,8 Mill.mm^3, Leuko. 12100 mm^3. Auf eine Kontrolle der Leberfunktionsproben wurde diesmal verzichtet. Am Todestag lag der Blutfarbstoffgehalt bei 76 %, die Ery.-Zahl bei 3,6 Mill. mm^3. Behandelt wurde Herr H. diesmal mit wiederholten Bluttransfusionen, Leberschutztröpfen, der Sengstakensonde und der intravenösen Gabe von blutstillenden Medikamenten, wie Intratuffon und Vit.K. Trotz dieser Therapie verschlechterte sich der Zustand schnell, Aszites und Ikterus nahmen zu. Es bestand ein intensiver Leberfoetor. Nach Entfernung der Kompressionssonde kam es zu einem Blutungsrezidiv, was ein Wiedereinführen und 14 Bluttransfusionen notwendig machte. Einige Tage vor dem Tode verstärkten sich die Zeichen der Leberinsuffizienz. Am 20.5.60 verstarb der Patient an den Folgen einer erneuten Blutung.

Sektionsbefund (gekürzt) Nr. 145/60 - Dr. Opitz: Cholostatische Zirrhose, wahrscheinlich primär biliäre Zirrhose. Starker allgemeiner Ikterus. Pfortaderstauung mit erheblicher Splenomegalie, starken Oesophagusvarizen und Aszites (3000 cm^3). Multiple ältere Pfortaderthrombosen. Grundleiden: Cholostatische primär biliäre Leberzirrhose. Todesursache: Herzversagen bei Leberinsuffizienz und Anämie.

Epikrise: 1947 machte der damals 22-jährige Patient eine schwere Furunkulose und Ruhr durch. In der Folgezeit litt er häufig unter abdominalen Beschwerden. 1951 wurde Herr H. erstmals in das Stadtkrankenhaus Kassel wegen des Verdachtes auf eine chronische Cholezystitis und Cholangitis eingewiesen. Seit dieser Zeit bestand ein in seiner Intensität wechselnder Ikterus. Laparoskopisch fand sich eine normal aussehende Leber, histologisch schon damals eine erhebliche Vermehrung des Bindegewebes, z.Z. periportal, z.T. innerhalb der Läppchen. In den folgenden Jahren wurde der Patient immer wieder in die obengenannte Klinik aufgenommen, wobei besonders eine Diskrepanz

zwischen dem makroskopischen und mikroskopischen Leberbefund, sowie zwischen letzterem und den sogenannten Leberfunktionsproben auffiel. Während der Beobachtungszeit wurde in zunehmendem Maße eine Ablagerung von Gallepigment und Gallethromben innerhalb der Leberläppchen festgestellt, so daß an das Entstehen einer partiellen Abflußstörung gedacht wurde, für die auch das zunehmende Hautjucken sprach. Eine Laparatomie ließ jedoch eine Gallenabflußstörung ausschließen. Wiederholte histologische Untersuchungen sprachen gegen eine posthepatitische Zirrhose, während sie die Symptomatik einer biliären Zirrhose untermauerten. Trotz einer intensiven über Jahre durchgeführten Therapie schritt das Leberleiden unaufhaltsam fort, so daß es schließlich zu einer Dekompensation der Zirrhose kam. Der Patient verstarb 1960 an den Folgen einer rezidivierenden Oesophagusvarizenblutung.

Klinik, histologischer und makroskopischer Leberbefund, das Ergebnis der Operation und Sektion lassen im vorliegenden Fall die Diagnose einer primär biliären Zirrhose stellen, die sich hier möglicherweise auf eine vorgeschädigte Leber aufgepfropft hatte und später das klinische Bild beherrschte.

10. Fall.

Müller geb. K. geb. 16.2.1911 Hausfrau Aufn.Nr.27353/54

F.A.: Der Vater der Patientin verstarb 1947 an Unterernährung, die übrigen Familienangehörigen sind gesund. E.A.: 3 Geburten. Frau M. war nie ernstlich krank, bis 1953 ein generalisierter Pruritus, eine Anämie und starke Mattigkeit auftraten.

1954 kam es zu einer schmutzig grauen Pigmentierung der ganzen Haut, außerdem zu Haarausfall, zu einer Verdickung der Haut, besonders an Händen und Füßen, zum häufigen Auftreten von Hauteiterungen, zu starkem Druckgefühl im ganzen Leib, morgendlichem Nasenbluten, zu starkem Schwitzen und zu Hämorrhoidalblutungen. Vom 10.1. - 5.3.55 wurde erstmals eine stationäre Behandlung im Friederiken-Stift in Hannover durchgeführt, wo

eine Haemochromatose mit Hepatosplenomegalie und Prurigo chronica multiformis festgestellt wurden.

Aufnahmebefund: Patientin in mäßigem E.- und AZ. Haut schmutzig grau-braun pigmentiert mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen Leukoplakien am Stamm und den Extremitäten. Daneben über den ganzen Körper verteilt linsengroße, z.T. überkrustete, mit zusätzlichen Kratzeffekten versehene Effloreszenzen. Skleren deutlich ikterisch. Keine Schleimhautpigmentierung. Leber druckschmerzhaft, konsistenzvermehrt, rechts bis zum Beckenkamm reichend. Milz ebenfalls vergrößert - 4 QF und druckschmerzhaft -.

Histologisches Präparat - Beurteilung Prof. Dr. Nordmann, Path. Institut Hannover 485/55 -:.Keine Pigmentzirrhose, sondern eine einfache, aber noch aktive Zirrhose. Wiederholte Eisenfärbungen brachten immer ein negatives Ergebnis. Eine deutliche Erweiterung und Stauung der Gallekapillaren ist bemerkenswert.
Dermatologischer Befund Prof. Dr. Hartung, Städt. Krankenhaus Hannover-Linden: Das gesamte Hautorgan und die Skleren sind ikterisch verfärbt und schmutzig grau-braun. Die Hautdecke zeigt außerdem Prurigo-Knötchen mit bevorzugter Lokalisation im Schulter- und Beckengürtelbereich. Diese Knötchen sind von unerträglichem Juckreiz begleitet und zeigen überwiegend Senfkorn- bis Linsen- manchmal fast Erbsengröße. Daneben findet sich besonders an den seitlichen Gesichtspartien, am Hals, an den Handgelenkbeugen, aber auch in der Leiste und im Bereich des Kniegelenkes eine vermehrte Neurodermisierung der Haut. Die Haare, besonders die Achselhaare sind ausgekratzt. Die Handlinien sind deutlich bräunlich pigmentiert. Die Morphe wird als Prurigo chronica multiformes bezeichnet. Von dermatologischer Seite kein Bronzediabetes. Ein Morbus Addison muß in Betracht gezogen werden (C - 17 Ketosteroide im Urin stark erniedrigt). Staub-Traugott: Stark pathologischer Ausfall. Nüchternblutzucker 160 mg%.
Die vorübergehende Verabreichung kleiner Insulingaben war ohne Einfluß auf den Diabetes. Unter einer Infusionstherapie und gleichzeitigen Prohepargaben besserte sich der Hautturgor

erheblich, der Juckreiz nahm deutlich ab, Leber- und Milzgröße blieben unbeeinflußt.

11.1.1955

Bsg.mm	Bil. mg%	Fe.δ%	Cu. %	Ketosteroide mg/d.	Elektroph.
75/107	3,98	206	248	1,92 (normal 5-10 mg/d.)	2 + vermehrt

7.2.1955

61/87	4,09	210	148	3,05	erhöht

Am 5.3.1955 wurde die Patientin im Stadtkrankenhaus Kassel aufgenommen. Am AZ. der Patientin hatte sich nichts geändert. Leberhautzeichen nicht nachweisbar, Leber 6 QF +++, gering druckschmerzhaft, Milz 3 - 4 QF ++. Stuhlgang unregelmäßig, Farbe normal, Urin dunkel. Rö.: Verdacht auf Oesophagusvarizen. Fraglich positives Cholezystogramm, positives Cholangiogramm mit nicht gestautem Choledochus. Negativer Entleerungsreflex, 2 Gallenblasenkonkremente, D-Sonde mit Öl, später mit Mg-Sulfat: Kein sicherer Reflex auslösbar.

Bsg. 14/21 mm	BSP.47% Ret.nach 45'	Fg. +++
Hb. 68 %	alk.P. 43 KAE	Gros.R. 0,12-1,24 ml/HL
Ery. 3 Mill.mm^3	Chol. 542 mg%	Ges.E. 7,7 g %
Leuko. 4,400 mm^3	Bil. 6,5 mg%	Alb. 3,4 g %
Thromb.72.000 mm^3	TM. 40 mg%	Glob. 4,3 g %
Retk. 5 %o	Thy. +++	
Fe. 133 %		

Laparoskopie am 9.3.1955 (Prof. Dr. Kalk): Kein Aszites. Die Leber bietet das typische Bild einer atrophischen toxisch bedingten Laennec'schen Zirrhose mit erheblicher Verkleinerung, Verhärtung und scharfer Ausziehung des Vorderrandes mit Biese. Gallenblase kaum wandverdickt, wenig gefüllt, atonisch. Deutliche Zeichen portaler Hypertension. Leberfarbe bunt-rot-braun ohne grüne Farbkomponente. Keine Punktion.

Bilirubinspiegel 5.3.: 6,5 mg%, 15.3.: 16,6 mg%, 25.3.: 4,8 mg%. Therapie bis zur Verlegung zur chirurgischen Abteilung: Laevohepan, Laevosan, Laevadenyl tägl. i.v.. D-Sonden mit Gallenduschen (jedoch ohne Erfolg), 2mal wöchentlich Leberschutztröpfe

und Diät, Oberbauchwärme, Gallentee, Buscopan und Bilamid. Die Patientin wurde am 30.3. trotz des fehlenden laparoskopischen Hinweises auf eine Gallenabflußstörung zur operativen Revision der Gallenwege verlegt, da klinisch nach wie vor der Verdacht auf eine Behinderung des Gallenabflusses bestand, was als Ursache der Leberzirrhose angesehen wurde, zumal das erwähnte Leberpunktat aus Hannover eine Gallenstauung hatte erkennen lassen. Die Annahme einer Cholelithiasis wurde bestärkt, als am 12.3. nach kurz dauerndem Temperaturanstieg eine Kolik mit Zunahme der Gelbsucht bei der Patientin auftrat. Gleichzeitig kam es zu einem leichten Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Harndiastase.

Operation am 4.4.55: In der Bauchhöhle reichlich Aszites. Leber hart, grob-höcerig. In der reizlosen Gallenblase 2 knapp kirschgroße Steine. Cholezystektomie. Eröffnung des nicht gestauten Choledochus. Beim Sondieren keine Besonderheiten feststellbar. Konkremente nicht nachweisbar. Einlegen eines T-Drains. Postoperativer Heilverlauf kompliziert durch eine anhaltende Gallenabsonderung aus dem Leberbett-Drain. Wiederholte postoperative Kontrollen der Leberfunktionsproben zeigten keine Änderung gegenüber dem Aufnahmebefund, mit Ausnahme der alkalischen Phosphatase, die vorübergehend auf 115 KAE anstieg, um dann auf 63 KAE abzufallen. Gleichzeitig kam es nach der Operation, obwohl der Ikterus nicht wesentlich gemildert war, zu einem Nachlassen des Hautjuckens. Am 23.5. wurde Frau M. entlassen. Ihr wurde nahegelegt, strenge Bettruhe einzuhalten, eine eiweißreiche, fettarme Leberdiät neben Gallentee und Laevohepan zu sich zu nehmen. Soventol-Injektionen wurden bei besonders starkem Hautjucken empfohlen.

Vom 30.7. bis 25.8.1955 kam die Patientin zur stationären Kontrolle. Sie hatte sich streng an die gegebenen Richtlinien gehalten, sich dabei wohlgefühlt und etwa 14 Pfd. an Gewicht zugenommen. Urin meist dunkel, Stuhlfarbe wechselnd. Hautjucken deutlich geringer als früher. Leber 5 QF +++, Milz 3 QF. Deutlicher Ikterus. Kratzeffekte und Verdickung der Haut. Oesophagusvarizen. Negative Cholangiographie. Kein Anhalt für

Bsg. 53/80 mm	BSP 33% Ret.nach 45'	Thy. +++
Hb. 68 %	C.S.: nach 90'	Gros.R.0,42-1,38 ml/HL
Ery.3,22 Mill.mm^3	noch negativ	Ges.E. 7,1 g %
Leuko.4.200 mm^3	Chol. 195 mg%	Alb. 3,3 g %
Thromb.93.000 mm^3	Gal.P.2,45 g	Glob. 3,8 g %
Bil. 5,8 mg%	TM 40 mg%	H. 5 QF +++
alk.P. 39 KAE	Fg. +++	L. 3 QF +++

Bei sonst unveränderter Therapie wurde in der Folge aber besonderer Wert auf eine Anregung des Gallenflusses durch Verordnung von Gallenduschen, Gallentee und Decholin i.v. gelegt. Im Vergleich zum Mai 55 hatte sich der Allgemeinzustand der Patientin etwas gebessert. Leber- und Milzbefund waren unverändert, alkalische Phosphatase und Serumcholesterin waren abgesunken. Die Beeinflußbarkeit bezw. die Prognose des vorliegenden Leidens spiegeln sich am besten in folgenden Sätzen aus dem Entlassungsbericht vom 27.8.55 wider: .. Man wird sich wohl mit dem jetzigen Stadium als dem Zustand zufriedengeben müssen, der therapeutisch in diesem Fall noch erreichbar war. Immerhin brachte die Operation eine Besserung und Erleichterung für die Patientin. Der Ikterus muß sicherlich auch für die Folgezeit hingenommen werden und es kann sich hauptsächlich nur darum handeln, durch eine fortgesetzte Leberschutztherapie das Erreichte möglichst lange zu erhalten. Die Prognose ist auf längere Sicht natürlich schlecht.

Die Patientin wurde bis zum nächsten Klinikaufenthalt vom 22. - 27.4.56 wie früher behandelt. Sie hatte sich in der Zwischenzeit an die erteilten Anweisungen gehalten. Gelegentliche Diätfehler waren gut vertragen worden. Appetit sehr gut. Geringes Völlegefühl, gehäufte Blähungen, Verstopfung. Stuhlfarbe wechselnd, Juckreiz gebessert. Seit der Entlassung wiederholte Hämorrhoidalblutungen. Januar 1956: Venenentzündung. April 56: Schmerzen in der rechten Thoraxseite, starke Behinderung der Atmung, Hustenreiz, unauffälliger Auswurf.

Allgemeinbefund unverändert, deutliche Hautpigmentierung, Fehlen von Leberhautzeichen. Deutliche Schwellung des linken Beines. Pleurareiben. Leber 5 QF +++, Milz 3 QF ++. Hö.: Oesophagus und Thoraxorgane o.B.. D-Sonde 3,7 mg%. Bilirubin, nach Ölgabe 13,2 mg%. Kultur: Mischflora aus Proteus, Coli und Enterokokken. Seit der letzten Untersuchung keine Änderung im klinischen Bild und AZ. der Patientin. Anamnese und Klinik sprachen für einen abgelaufenen Lungeninfarkt. Die Leberfunktionsproben zeigten bei einem Bilirubinspiegel um 6,5 mg% nach wie vor deutlich pathologische Werte und einen weiteren Abfall der alkalischen Phosphatase auf 20 KAE. Eine Darstellung der Gallenwege durch Biligrafin-forte gelang nicht. Eine Kur in Bad Mergentheim (intensive Trinkkur zusammen mit Fangopackungen) wurde wegen einer möglicherweise günstigen Wirkung auf den Krankheitsverlauf empfohlen. Frau M. wurde, wie oben mehrfach angeführt, behandelt. Diesmal wurde Decholin durch Bilamid ersetzt, Enzynorm und Temoebilin wurden zusätzlich verordnet.

Vom 22.9. bis 20.10.56 war die Patientin im Sanatorium Dr. Hoerstke in Bad Mergentheim. Aus dem uns freundlicherweise zur Verfügung gestellten Krankenblatt war zu entnehmen: Zahlreiche Kratzeffekte, aber keine Leberhautzeichen vorhanden. Leber 4 QF ++, Milz 2 QF ++. Hb 65 %, Ery. 4,3 Mill.mm^3, Bsg. 63/92 mm, Bil. 17,0 mg%, TM 50 mg%, Thy. +, Harndiastase 128 WE, Nüchternblutzucker 320 mg%. Zuckerausscheidung p/d. 61,7 g. Therapie: Fangopackungen, Mergentheimer Karls- und Wilhelmsquelle, Leberschonkost im Rahmen der Diabetikerdiät. Medikamentös wie oben.

	Bilirubin	Nüchternblutzucker	Urinzucker p/d
1.10.1956	7,2 mg%	235 mg%	7,2 g
8.10.1956	8,4 mg%	175 mg%	6,4 g
18.10.1956	6,4 mg%	140 mg%	negativ

Bei Kurende unveränderter AZ. Keine Änderung des Palpationsbefundes an Leber und Milz. Deutlicher Abfall des Nüchternblutzuckers, der Zuckerausscheidung im Urin und des Bilirubinspiegels. Leberfunktionsproben wie bei der Aufnahme.

Von Herrn Dr. H. wurde auch wieder der Verdacht auf das Bestehen einer Haemochromatose geäußert, da neben den bisher und oben aufgezählten Symptomen ein Diabetes mellitus aufgetreten war. Das genannte Krankheitsbild wurde in einem Briefwechsel zwischen Herrn Dr. H. und Herrn Dr. Wildhirt von diesem jedoch wiederum mit folgender Begründung abgelehnt: ... U.a. Fehlen eines erhöhten Serumeisenspiegels und eines Eisennachweises in der Leber. Die Pigmentierung, die schon Jahre vorher an eine Haemochromatose denken ließ, ist für diese Krankheit nicht beweisend, da gerade bei der primär biliären Zirrhose mit jahrelang bestehender Verschlußsymptomatik derartige Hautveränderungen ebenfalls, zum Teil sogar häufig, auftreten. Außerdem ist ein gemeinsames Auftreten von Leberzirrhose und Diabetes auch in den Fällen verhältnismäßig häufig, in denen mit Sicherheit keine Haemochromatose vorliegt. An der Kalk'schen Klinik wird bei ungefähr 10 % der dort behandelten Zirrhose-Patienten das spätere Auftreten eines Diabetes beobachtet.

Am 20.10.1956 wurde durch Herrn Dr. H. nochmals zu der oben aufgeworfenen Frage dadurch Stellung genommen, daß er erneut auf die Trias: Zirrhose, Diabetes mellitus und versiegende Keimdrüsentätigkeit hinwies (Anamnestisch war bei der Patientin mit Beginn der Krankheit die Periode ausgeblieben).

Epikrise: Bei der 1956 45-jährigen Patientin trat 1953 ein generalisierter Pruritus auf, zu dem in der Folgezeit eine Melanose und ein Ikterus kam. Aufgrund der Hautpigmentierung wurde anfänglich an das Vorliegen einer Haemochromatose gedacht. Obwohl während des Krankheitsverlaufes noch ein Diabetes mellitus und ein Ausbleiben der Regelblutungen auftrat, konnte eine Siderophilie mit Sicherheit durch das Fehlen von Eisenablagerungen in der Leber ausgeschlossen werden. Auffallen war bei der Patientin neben den deutlich pathologischen Leberfunktionsproben vor allen Dingen die Verschlußsymptomatik, die histologisch durch eine Gallenstauung bewiesen wurde, laparoskopisch jedoch nicht zu erkennen war. Durch eine Probelaparotomie mit operativer Revision der Gallenwege konnte

eine extrahepatische Gallenabflußstörung nicht nachgewiesen werden. Das Fehlen einer Abflußstörung im Bereich der großen Gallenwege, das Vorliegen einer Verschlußsymptomatik innerhalb der Leberfunktionsproben, der anhaltende Juckreiz und die Melanose erlauben, die Diagnose einer primär biliären Zirrhose zu stellen. Eine xanthomatöse biliäre Zirrhose kam trotz der zunächst erhöhten Cholesterinwerte nicht zur Ausbildung. Wegen der Schwere der Erkrankung bezw. wegen des weit fortgeschrittenen Leberumbaues wurde während der Beobachtungs- und Behandlungszeit an der Kasseler Klinik auf weitere Leberpunktionen verzichtet. Über das weitere Schicksal der Patientin konnten wir nur in Erfahrung bringen, daß sie 1958 verstorben ist.

11. Fall

F. Fritz geb. 21.7.32 Stricker Aufn.Nr. 26789/55

F.A. und E.A. des Patienten bis zum 9. Lebensjahr o.B.. 1943 trat bei Herrn F. 3 Wochen nach der Erkrankung seines Vaters eine Gelbsucht auf, die 3 - 4 Monate anhielt. 1952 und 1953 erkrankte er erneut mit Ikterus. In beiden Fällen war eine monatelange stationäre Behandlung notwendig. Im Frühjahr 54 wurde der Patient versuchsweise arbeitsfähig geschrieben, aber schon im Januar des darauffolgenden Jahres kam es zum 3. Redzidiv zusammen mit starkem Hautjucken, Übelkeit und schlechtem Appetit. Die Aufnahme in die medizinische Klinik des Stadtkrankenhauses Kassel erfolgte am 18.2.55 (bis 12.7.55).

Befund: Asthenischer, fast kachektischer Mann mit intensivem Ikterus, trockener, schilfriger Haut mit generalisierten Kratzeffekten aber ohne Leberhautzeichen. Leber 4 QF ++, Milz 1 QF ++.

Bsg. 40/79 mm	TM 70 mg%	Ges.E. 7,05 g %
Bil. 38,0 mg%	Gros.R.1,22-2,32 ml/HL	Alb. 3,72 g %
alk.P. 25 KAE	Thy. (+)	Glob. 3,32 g %

Laparoskopie: (23.2.55). Kein Aszites. Leber in beiden Lappen vergrößert, von rauchgrau-grünlicher Farbe. Oberfläche des re. Lappens glatt, li.Lappen fein granuliert. Gallenblase schlaff

und leer.
Lap.-Diagnose: Mechanischer Verschlußikterus, möglicherweise schon mit beginnender biliärer cholostatischer Fibrose im li. Leberlappen. Der Sitz des Verschlußes ist oberhalb vom Zysticus zu suchen, da die Gallenblase nicht gestaut ist.

Eine Probelaparotomie am 1.3.55 zeigte folgenden Befund: Sehr derbe, vergrößerte, aber glatte Leber von grünbrauner Farbe. Gallenblase klein und leer. Steine nicht zu fühlen. Keine Veränderung des Pankreaskopfes. Choledochus normal weit und ohne Schwierigkeiten bis durch die Papille hindurch zu sondieren. Auch im Bereich der Hepatici keine Abflußbehinderung. Bei der Sondierung der Gallengänge entleert sich kaum Gallenflüssigkeit. Milz deutlich vergrößert, sehr derb.

Rö.: Gallenblase gut dargestellt, nach Eigabe schwacher Entleerungsreflex. Konkremente und Oesophagusvarizen nicht nachweisbar.

Postoperativ kam es mit zunehmendem Gallenfluß zu einer deutlichen Abnahme der Gelbsucht. Das in den Choledochus eingelegte T-Drain wurde nach 5 1/2 Wochen entfernt. Eine Kontrolluntersuchung Anfang Mai zeigte neben einem normalen Serumeiweißbild folgende Werte: Hb. 64 %, Ery. 3,24 Mill.mm^3, Leuko. 6.200 mm^3, alk.P. 11 KAE, BSP. 6 % Ret. nach 45', Bil. 0,9 mg%, Fe. 115 γ %.

Blindpunktion am 21.5.55. Histologie (-2053/55-Prof.Dr.Wepler): Die mikroskopische Untersuchung zeigt einen regelrechten Parenchymaufbau. Die Leberzellen grenzen sich meist deutlich und scharf voneinander ab. Sie enthalten kleine und größere Fettvakuolen, feinkörniges Gallepigment und gröbere Gallenschollen. Gallepigment zum Teil auch innerhalb der Sternzellen. Geringe bis mäßige Sternzellaktivität, vereinzelt herdförmige Proliferation. Leberzelluntergänge nicht nachweisbar. Glisson'sche Felder nicht verbreitert, mäßig zellreich. Verschiedentlich strahlen von hier zarte, kollagene Faserbündel ins Parenchym ein. Fibrilläre Einstrahlungen, auch vom Bindegewebe der Zentralvenen ausgehend. Negative Eisenfärbung.

Beurteilung: Leichte Gitterfaserkollagenisierung und Fibrose der Leber ohne Anhaltspunkt für die Genese. Kein florider Prozeß.
Erläuterungen zum vorliegenden Präparat Prof. Dr. Kalk: Auffallend ist, daß hier nicht der geringste Anhalt dafür vorliegt, daß eine Hepatitis besteht, oder bestanden hat. Vorhanden ist noch eine reichliche Ablagerung von Gallenfarbstoff, außerdem sind Gallethromben nachweisbar. Im Hepatogramm massenhaft dunkler Gallenfarbstoff intra- und extrazellulär. Da die histologische Untersuchung die Restzeichen eines mechanischen Verschlusses nach dessen Aufhebung bietet, erhebt sich die Frage, ob der Ikterus durch ein inzwischen abgegangenes Konkrement erzeugt wurde oder ob nicht eine cholostatische Hepatose vorgelegen hat.

Eine kurz vor der Entlassung des Patienten durchgeführte Kontrolle zeigte normale Serumlabilitätsproben, eine normale Blutsenkung, ein gebessertes Blutbild - Hb. 80 %, Ery. 4,42 Mill. mm^3 - ein deutliches Zurückgehen der Milz- und Lebervergrößerung.

Schon am 27.7.55 wurde Herr F. erneut stationär aufgenommen. Zunächst hatte sich der Patient wohlgefühlt, bis es wieder zum Auftreten von schlechtem Appetit, Abgeschlagenheit und zunehmendem Hautjucken kam. Kratzspuren, ein Palmarerythem waren diesmal neben einer Lebervergrößerung - 3 QF ++ - festzustellen. Blutbild, osmotische Resistenz, Serumeiweißbild waren normal. Bil. 6,6 mg%, alk.P. 19 KAE, BSP. 61,5 % Ret. nach 45'.
Bei weiterhin völlig normalem Serumeiweißbild kam es in der Folgezeit zu einer deutlichen Zunahme des Ikterus. Bilirubin 33,2 mg%, alk.P. 18 KAE, Fe. 130 γ%, Ges.E. 7,45 g %, Gros.R. 0,98 - 2,00 ml/HL.
Bei einer 2.Laparoskopie am 17.8.55 fand sich wieder das Bild eines langdauernden mechanischen Verschlusses mit beginnender Fibrose bezw. Zirrhose, besonders im li. auf die Hälfte verkleinerten Leberlappen.

Histologie: (3535/55-Prof.Dr.Wepler-): Gegenüber der letzten Untersuchung erhebliche Veränderungen. Im Vordergrund steht jetzt eine hochgradige Gallenstauung mit zahlreichen hell- und dunkelgrünen Gallezylindern, die sich besonders läppchenzentral finden. In den Leberzellen nur wenig Gallepigment. Kein stärkerer Parenchymschaden im Bereich dieser hochgradigen Gallenstauung. Deutliche Infiltration der Glisson'schen Felder, besonders mit polymorphkernigen Leukozyten. Die Infiltrate strahlen in Verbindung mit jungen Bindegewebszellen in das Parenchym ein. Einzelne Leberzellen und kleinere Leberzellgruppen werden durch das vordringende Bindegewebe aus ihrer Verbindung zum übrigen Parenchym getrennt. Die Folge ist eine unscharfe Grenze zwischen Bindegewebe und Leberläppchen. Gitterfasergerüst am Rand der verbreiterten Periportalfelder deutlich kollagenisiert.
Beurteilung: Hochgradige Cholostase. Entzündlicher Schub in den Glisson'schen Feldern mit beginnendem Umbau der groben Leberstruktur, aber noch ohne Zirrhoseverdacht.
Im weiteren Verlauf kam es bei immer normalen Serumlabilitätsproben zu einem Rückgang der Leber- und Milzschwellung, zu einem Abfall der Blutsenkung und des Bilirubinspiegels.

	3.8.55	23.9.	19.10.	1.12.
Bsg.	40/79 mm	46/74 mm	18/43 mm	7/17 mm
Bil.	18,8 mg%	8,6 mg%	2,75 mg%	1,5 mg%

Blindpunktion am 12.11.55, Histologie (5180/55-Prof.Dr.Wepler-): Nur noch Spuren der früheren Veränderungen nachweisbar. Leichte Fibrose der Leber um die Zentralvenen herum und in Form von Ausläufern der Glisson'schen Felder. Deutliche Kollagenisierung der Gitterfaser. Glisson'sche Felder frei von Infiltraten, Grenze zum Parenchym hin aber noch unscharf. Läppchenzentral deutlich geschädigte Leberzellen mit hyperchromatischem aufgequollenem Kern, zum Teil mit gekörntem Gallepigment. Leichte Sternzellaktivität. Eisenpositives Pigment fehlt völlig.
Beurteilung: Fast vollständig abgeklungener Prozeß mit einer deutlichen, aber nicht übermäßig starken Fibrose. Nur geringe Spuren einer Gallenstauung. Eine Kontrolle am 25.1.56 zeigte

ein normales Blutbild, normale Leberfunktionsproben mit Ausnahme einer Bilirubinerhöhung auf 2,25 mg%. Zeichen einer Gallenstauung fehlten. Die osmotische Resistenz und der Erythrozytendurchmesser lagen im Normbereich.

Kontrollpunktion am 28.1.56 Histologie (672/56-Prof.Dr.Wepler): Beurteilung: Leichte Fibrose der Leber. Wieder deutlichere Cholostase. Mäßige Reaktion des RES. Keine Anhaltspunkte für Cholangitis oder Cholangiolitis. Keine Progredienz des vorliegenden Prozesses. Hepatogramm: Bei der Eisenfärbung sehr viel Gallenfarbstoff in den Leberzellen neben wenigen und sehr feinen Gallethromben. Die Gallenfarbstoffablagerungen sind hier sicherlich viel deutlicher als im histologischen Präparat - Prof. Dr. Kalk -.
Vom 3.2.56 an wurde der Patient durch eine Aufsteherlaubnis von 3 - 7 Stunden zunehmend belastet. Dabei zeigte das häufig kontrollierte Serumbilirubin - direkt positiv - nur minimale Schwankungen zwischen 3,0 und 3,7 mg% Bilirubin.
Therapie: Diät, feuchtheiße Oberbauchwärme, zunächst strenge Bettruhe. Daneben Gallentee, Laevoralsirup, Decholin, Hepsan und Laevadenyl i.v., Leberschutztröpfe wurden bei Bedarf, d.h. bei zunehmender Aktivität des Prozesses gegeben. Sandosten-Kalzium bezw. Nitro-Schering-Tabletten wurden zeitweise zusätzlich verordnet. Die Entlassung des Patienten erfolgte in gebessertem Zustand.
Bei der nächsten stationären Durchuntersuchung zwischen dem 23.4. und 30.4.56 fanden sich Hinweise auf eine mögliche haemolytische Genese der vorhandenen Bilirubinerhöhung. Ein sich anbahnender Übergang in einen erworbenen haemolytischen Ikterus wurde erwogen bezw. an ein interkurrent durchlaufenes haemolytisches Stadium unklarer Ätiologie gedacht. Von der Hepatitis epidemica ist ja bekannt, daß in sehr seltenen Fällen ein Übergang in einen erworbenen haemolytischen Ikterus möglich ist (Kalk 89, Siede 188, Kramer 104), während bei der cholostatischen Hepatose ein solcher Übergang bislang nicht beobachtet bezw. beschrieben wurde.
Außer an eine rein haemolytische Genese der Bilirubinerhöhung, wofür ja nur die alleinige Erhöhung des indirekten Bilirubins

auf 3,7 bezw. 2,1 mg% und die hohen Werte der Gros'schen Probe 1,82 - 2,86 ml/HL sprachen, mußte aber auch an ähnliche Geschehnisse, wie bei der posthepatitischen Hyperbilirubinämie, gedacht werden (Kalk und Wildhirt (94,98)), d.h. an eine mögliche Kombination

1.) einer leicht gesteigerten Haemolyse,
2.) einer isolierten Ausscheidungsschwäche der Leberzelle für das Bilirubin, möglicherweise infolge einer ungenügenden Koppelung an Glukuronsäure,
3.) einer Störung im Porphyrinstoffwechsel mit Bildung von "synthetischem Bilirubin", und zwar durch einen direkten Übergang von der Stufe des Protoporphyrins IX zu Bilirubin anstatt zu Häm bezw. zu Hämoglobin.

Befund vom 24.4.56: Leber 2 QF +, Milz nicht palpabel, Blutbild: Hb. 90 %, Ery. 4,68 Mill. mm^3, BSP., alk.P., Serumeiweißbild normal. Bilirubinbelastungsprobe mit 140 % Retention deutlich pathologisch. Coombs Test Ø. Kälteagglutinine im Serum negativ, Retk. 9 ‰, osm. Res. 0,52 - 0,32 % NaCl., Ery.Durchm. 7,5 µ.

Dem Patienten wurde bei der Entlassung u.a. empfohlen, Schonung beizubehalten, eine Leberdiät mit Fleisch- und Wursteinschränkung zu sich zu nehmen, sowie auf größere Mengen Alkohol zu verzichten, da durch zu reichlichen Fleisch- bezw. Alkoholverbrauch bei einer posthepatitischen Hyperbilirubinämie ein ikterischer Schub provoziert werden kann und durch Fleisch vermehrt Porphyrine zugeführt werden, was in diesem Fall ja nicht wünschenswert war.

Am 24.7.56 wurde der Patient wieder aufgenommen, da einige Tage vorher erneut ein Ikterus mit verstärktem Hautjucken, Appetitlosigkeit, plötzlichem Erbrechen und krampfartigen Schmerzen im Oberbauch aufgetreten waren. Der weitere Verlauf zeigte einen Bilirubinanstieg von 8,6 mg% Ende Juli auf maximal 33,2 mg% ungefähr Mitte August. Die alkalischePhosphatase hatte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls ihren höchsten Wert mit 28 KAE erreicht. Anschließend fiel das Serumbilirubin bis auf 2,0 mg% am 8.11. ab. Erstaunlicherweise lief die Blutsenkung nicht parallel zu den eben wiedergegebenen Befunden,

sondern stieg langsam von Ende Juli - 6/18 mm - auf 43/70 mm Anfang November. Die häufig kontrollierten Serumlabilitätsproben blieben immer negativ, der Eisenspiegel lag Mitte August bei einem Bilirubinwert von über 30 mg% bei 145 %. Bei einer Kontroll-Laparoskopie am 14.11.56 - Dr. Wildhirt - fand sich das Spätstadium einer cholostatischen Hepatose mit einer postdystrophischen unregelmäßig verlaufenden tief eingezogenen Narbe im li. Leberlappen. Ein Übergang in biliäre Zirrhose lag makroskopisch nicht vor.

Histologie: 6535/56 - Prof. Dr. Wepler: Leichter Umbau durch Bindegewebsvermehrung. Bindegewebe stark lymphocytär, daneben auch leukocytär infiltriert. Grenze zum Leberparenchym unscharf. Leberzellen werden in die Glisson'schen Felder einbezogen und gehen zugrunde. Daneben eine erhebliche Sternzellreaktion mit sternförmigen zum Teil auch knötchenförmigen Proliferationen, vor allem im Bereich untergehender Leberzellen. Einige Leberläppchen mit sehr geringen Veränderungen, andere mit schweren Parenchymzellschäden in Form von Schwellungen, körniger Speicherung von Gallepigment und mit einem Zusammenfließen der Leberzellen zu vielkernigen Riesenzellen, in Form der sogenannten Kleb'schen Korbzellen. In diesem Bereich zahlreiche Gallezylinder von grüner oder mehr gelblicher Farbe und stark vakuolisierte Leberzellen mit pyknotischen zum Teil aufgelösten Kernen. Starke Gitterfaserkollagenisierung.

Beurteilung: Der Befund, der wesentlich von allen früheren abweicht, ist nicht einwandfrei in unsere Kenntnisse der Leberpathologie einzuordnen. In erster Linie ist an eine Hepatitis zu denken. - Auffallend jedoch die normalen Leberfunktionsproben -. Die Diagnose einer cholostatischen Hepatose ist hier auszunehmen.

Die Verlaufskontrolle von Ende November 56 bis Ende Februar 57 zeigte einen Abfall der Blutsenkung auf 3/7 mm, der Bilirubinspiegel schwankte zwischen 1,65 und 3,3 mg% (19.2.57). Auch in diesem Beobachtungszeitraum blieben die sogenannten Leberfunktionsproben im Normbereich. Die alkalische Phosphatase erreichte ihren tiefsten Wert mit 6 KAE bei einer Bromthaleinretention von 5 % Anfang Februar 1957.

Blindpunktion am 22.2.57: Histologie: Beurteilung Prof. Dr.Wepler: Das Präparat läßt eine abklingende oder abgeklungene Hepatitis diagnostizieren, deren Spuren in Form von ausgeblaßten Zylindern, Sternzellknötchen und Bindegewebsinfiltraten noch deutlich zu erkennen sind. Möglicherweise keine diffuse Erkrankung der Leber (Zylinder aus einem weniger stark veränderten Gebiet?). Bis zur Entlassung des Patienten am 17.4.57 durchgeführte Kontrollen der Leberfunktionsproben ließen keinerlei Änderungen erkennen. Eine Bilirubinbelastungsprobe nach von Bergmann und Eilbott zeigte 73 % Retention.
Behandelt wurde der Patient während des 9-monatigen Krankenhausaufenthaltes mit Diät, D-Sonden, feuchtheißer Oberbauchwärme, Felicur, Vitamin-B-Komplex per os, sowie Hepsan und Laevosan i.v.. Während des akuten Schubes wurden zusätzlich tägliche Leberschutztröpfe verordnet. Prednisolon erhielt Herr F. in abfallender Dosierung von Mitte Juli bis Anfang Oktober 1956. Zu erwähnen bleibt hier noch eine Anfang April 1957 durchgeführte Grenzstrangkaustik.

Die nächste Kontrolluntersuchung fand vom 7. - 11.5.57 statt. Eine Änderung gegenüber früheren Befunden war nicht feststellbar. Die Bilirubinbelastung zeigte bei einer Kontrolle 148 % Ret.. Bei der D-Sonde lag in der A-Galle der Bilirubinspiegel bei 12,5 mg%, in der B-Galle nach Ölgabe bei 54 mg%.

Am 24.9.57 wurde der Patient wieder in die Kasseler Klinik aufgenommen. Er hatte sich zunächst wohlgefühlt. In der 2. Septemberwoche trat eine "Grippe" auf mit Husten, Schnupfen, starker Appetitlosigkeit und Müdigkeit. Der Urin sei gleichzeitig dunkler geworden, während der Stuhl seine normale Farbe behalten habe. Am 20.9. kam es zum Auftreten einer mit Hautjucken einhergehenden Gelbsucht. Blutbild und Eiweißlabilitätsproben zeigten keinen von der Norm abweichenden Befund. H. 4 QF ++, L. 1 QF +. Im Laufe dieses ikterischen Schubes kam es nach einem Bilirubinanstieg auf 36,3 mg%, am 24.10. - Leberfoetor war gleichzeitig deutlich nachweisbar - zu einem langsamen Abfall der Bilirubinwerte, die Ende November bei

14 mg% lagen. Die alkalische Phosphatase überschritt von Ende September bis Ende November nie 19 KAE, der Cholesterinspiegel bei keiner Kontrolle 250 mg%. Die Leberfunktionsproben waren trotz der maximalen Bilirubinerhöhung und einer erhöhten Fermentaktivität immer normal. Im Fermentspektrum traten die höchsten Werte für GOT = 6,1 BE/ml, GPT 11,73 BE/ml und MDH 10,35 BE/ml zu einem Zeitpunkt auf, an dem der Bilirubinspiegel schon lange sein Maximum überschritten hatte.

Blindpunktion 27.11.57 Dr. Wildhirt. Histologie: 7677/57 - Prof.Dr.Wepler: Von früheren Beobachtungen des Patienten völlig abweichender Befund: Jetzt diffuse Fibrose, besonders deutlich im v. Gieson-Präparat. Glisson'schen Felder verbreitert, mit Ausstrahlung in die Läppchen. Daneben in diesen eine eindrucksvolle Kollagenisierung, von der das Parenchym aber nicht ganz gleichmäßig getroffen ist. Prozeß gegenüber früheren Untersuchungen weiter fortgeschritten. Sternzellsystem deutlich aktiviert. Ein zellreiches Bindegewebe bricht an zahlreichen Stellen zwischen die Leberzellbälkchen ein. Parenchymzellen vielfach vakuolisiert, enorm geschwollen, mit körnigem Protoplasma und Gallepigment. Galleablagerung ohne Bevorzugung eines bestimmten Läppchenabschnittes. Reichlich dunkelgrüne Gallezylinder. Vielkernige Leberzellen, d.h. zusammenfließende Parenchymkomplexe mit einer großen Zahl traubig zusammenhängender Kerne kommen häufig vor.

Beurteilung: Eine sichere Einordnung des vorliegenden Befundes ist nicht möglich. Ein Fortschreiten des Prozesses in Richtung hypertrophische Zirrhose ist denkbar. Im Augenblick besteht allerdings nur eine diffuse Fibrose, aber gerade diese hat ja Hanot zu der Abgrenzung seiner Fälle veranlaßt. Eindrucksvoll die Cholostase, die der eines extrahepatischen Gallengangsverschlusses an die Seite gestellt werden kann. Die eigentümliche Beschaffenheit der Leberzellen ist möglicherweise als Frühstadium einer xanthomatösen Zirrhose anzusehen.

Auch in den folgenden Monaten bis Mitte März 58 kam es nicht zum Auftreten pathologischer Leberfunktionsproben. Der Bilirubinspiegel und die alkalische Phosphatase sanken weiter langsam ab auf 2,1 mg% bezw. 12 KAE. Der Pruritus ging deutlich

zurück, das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich, Zeichen für eine hämolytische Komponente fehlten diesmal völlig. H. 3 QF ++ L. 1 QF +.
Therapie: Leberschutztröpfe (Stereofundin mit Laevosan DTI, Laevocholin, Laevadenyl, Pancortex, Vitamin-B-Komplex). Diät, Bettruhe und Deltacortril - Anfangsdosis 40 mg tgl. -. Trotz des erst fehlenden Erfolges der Prednisolontherapie wurde das Medikament später nochmals, dann aber mit einer Dosis von 80 mg p.d. gegeben, die in der Folgezeit stufenweise verringert wurde. Es kam zum Auftreten eines Cushing-Syndroms. Die Steroidbehandlung wurde Anfang 58 abgebrochen. Ein Versuch durch Ablaufsonden die Therapie zu unterstützen blieb zunächst erfolglos, da ein Gallenfluß über die Sonde erst im Januar 58 in Gang kam. Von nun an wurde zur Anregung der Cholerese zusätzlich Temoebilin gegeben. Euphyllin i.v. führte zu keinem sichtbaren Erfolg in Form einer gesteigerten Gallensekretion.

Herr F., der sich seit seiner Entlassung im Frühjahr 1958 wohlgefühlt hatte, war bei der nächsten stationären Kontrolle vom 2. - 7.2.59 in gutem AZ.. Blutbild o.B.. Keine Zeichen eines hämolytischen Ikterus. Zeichen einer Gallenstauung fehlten. Carolisonde: nach 7 Minuten Blaufärbung, alkalische Phosphatase 7 KAE. Leberfunktionsproben bei normalem Serumeiweißgehalt normal. Bil. 3,15 mg%, Chol. 96 mg%, BSP. 11,5 Ret. nach 45'. Bei der D-Sonde guter Gallenblasenreflex.

Eine erneute Untersuchung des Leberpräparates durch Herrn Prof. Dr. Wepler - 930/59 - ergab histologisch ein gegenüber der letzten Untersuchung wiederum völlig verändertes Bild. Es fand sich ein fibröser Umbau - keine komplette Zirrhose - mit gewisser Aktivität, die man aber nicht als deutlich fortschreitend bezeichnen konnte. Grobtropfiges Gallepigment war vorhanden, Gallezylinder waren nicht zu erkennen.

6 Monate später hatte sich das Krankheitsgeschehen erneut gewandelt. In den ersten Augusttagen trat erneut ein starker Ikterus auf mit Hautjucken und hellgrauem Stuhl. Herr F. klagte über Übelkeit, Schwäche und Oberbauchbeschwerden rechts.

Bsg. 5/11 mm, Hb. 83 %, Ery. 4,78 Mill.mm^3, Thromb.190.000 mm^3, Fe. 232 γ %, alk. P. 24 KAE, TM Ø, Gros.R.1,42-2,40 ml/HL, Ges.E. 8,0 g %, Bil. 16,5 mg%.

Kontrolle des histologischen Befundes durch Blindpunktion am 12.8.59: 6065/59 - Dr. Opitz: Grober Läppchenbau völlig intakt. Keine Bindegewebsvermehrung feststellbar, die den natürlichen Parenchymaufbau beeinträchtigen würde. An einzelnen Stellen eine Gitterfaserkollagenisierung. Leberzellen mit körnigem Gallepigment. Zahlreiche grobe Gallethromben treten herdförmig gehäuft auf. Periportalfelder nicht oder nur gering kollagenfaserig ausgezogen.

Beurteilung: Bei der erheblichen Cholostase in Verbindung mit nur geringer, höchstens mäßiger, mesenchymaler Reaktion muß man von einer cholostatischen Hepatose sprechen. Eine cholangitische Komponente ist nicht sicher auszuschließen.

Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch einen starken Anstieg der Bilirubinwerte bis auf 40,5 mg% (15.9.59) bei zunächst deutlich erhöhtem Eisenspiegel (max.368 γ % am 20.8. bei gleichzeitigen Bilirubinwerten von 37,6 mg%). Es bestand starker Juckreiz. Die alkalische Phosphatase zeigte Werte zwischen 14 und 25 KAE. Ab Mitte September kam es zu einem langsamen Abfall des Bilirubinspiegels von 40 mg% über 20 mg% (Mitte Oktober) auf 9,35 mg% (17.12.) und 2,4 mg% (28.1.60). Der Serumeisenspiegel zeigte sein Maximum Mitte August. In der Folgezeit wurden dann nur noch Werte zwischen 80 und 140 γ % beobachtet. Cholesterinerhöhungen konnten im gesamten Zeitraum nicht festgestellt werden. Wie schon während aller früheren Beobachtungsperioden fehlte auch diesmal eine Beeinträchtigung der Serumeiweißproben. Zusammen mit dem Bilirubinabfall zeigte sich eine Normalisierungstendenz der erhöhten Fermentwerte, der alkalischen Phosphatase, der Eisen- und Cholesterinwerte, die alle Anfang Februar 1960 ihren niedrigsten Wert erreichten.

	15.12.59	10.2.60
GOT	5,65 BE/ml	1,16 BE/ml
GPT	5,98 BE/ml	1,44 BE/ml
MDH	6,68 BE/ml	6,09 BE/ml
GSDH	0,16 BE/ml	0,05 BE/ml

Vor der Entlassung am 17.2.60 wurde der Patient nochmals laparoskopiert: Dr. Wildhirt: Zustand nach nekrotischem Schub mit Narbenbildung im linken Lappen. Trotz der zahlreichen schweren ikterisch-cholostatischen Rezidive makroskopisch kein Anhalt für eine wesentliche bindegewebige Umwandlung. Keine portale Stauung, keine sichtbare Grünfleckung.

Behandelt wurde Herr F. wiederum mit Leberschutzinfusionen. Diät usw.. Außerdem erhielt er Deltacotril, zunächst 50 mg täglich, Decholin und mit geringem oder fehlendem Erfolg gegen den starken Juckreiz Antistin, Calcistin und Ilvin. Vorübergehend wurde eine Therapie mit Felicur, Sitosterin und paravertebralen Novocain-Infiltrationen durchgeführt. Bis zur Entlassung des Patienten hatte sich das Krankheitsbild deutlich gebessert, der Juckreiz war nahezu verschwunden.

Zu einer weiteren Nachuntersuchung kam Herr F. vom 22.-27.1. 1962. Er hatte sich zwischenzeitlich wohlgefühlt und machte keinen kranken Eindruck. Typische Leberhautzeichen fehlten. Leber 2 QF +, Milz nicht sicher palpabel. Bsg. 5/11 mm, Bil. 2,0 mg%, GOT, GPT im Normbereich, alk.P. 2,52 BLE. BSP 5 % Ret. nach 45', Fe. 117 γ%, Chol. 119 mg%, Ges.E. 7,8 g %, Gros.R. 1,35 - 2,48 ml/HL.

Aus dem Arztbrief vom 2.2.62 läßt sich von der im Januar 1962 durchgeführten Blindpunktion folgender Befund entnehmen: .... Es fand sich eine leichte cholangitische Fibrose mit geringer Aktivität und mäßigen Gallenfarbstoffablagerungen. Von Seiten der Pathologen wurde diesmal Zweifel an dem Vorliegen einer früher diagnostizierten cholostatischen Hepatose geäußert.
Der Allgemeinzustand hatte sich zwischenzeitlich gebessert. Herrn F. wurde angeraten, choleretisch wirkende Medikamente

nach wie vor neben einer Diät einzunehmen und Schonung einzuhalten. Aufgrund der oben erwähnten Befunde und des zufriedenstellenden AZ. wurde der Patient zunächst als erwerbsfähig, aber noch immer als berufsunfähig angesehen.

Epikrise: Es handelt sich bei dem 1962 30-jährigen Patienten um einen seit seinem 9. Lebensjahr rezidivierenden Ikterus. Seit 1955 wurde Herr F. wiederholt in der Med. Klinik des Stadtkrankenhauses Kassel stationär behandelt. Im genannten Zeitraum wurde der Patient einmal laparotomiert, viermal laparoskopiert und achtmal blindpunktiert, gleichzeitig wurden insgesamt 11 Leberpunktate histologisch ausgewertet.

Während der laparoskopische Befund an einen Verschlußikterus mit Fibrose bezw. im weiteren Verlauf an das Spätstadium einer cholostatischen Hepatose mit dystrophischen Narben denken ließ, fanden sich histologisch nicht nur die verschiedenartigsten Veränderungen, sondern auch schnell in ihrer Aktivität wechselnde Prozesse. Häufig zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem makroskopischen und dem mikroskopischen Befund, dem klinischen Bild und den Leberfunktionsproben. Allein aufgrund der Histologie wurden folgende Krankheitsbilder diagnostiziert, differentialdiagnostisch in Betracht gezogen bezw. abgelehnt:

a) eine cholostatische Hepatose,
b) ein Verschlußikterus,
c) eine Cholangitis,
d) eine Hepatitis epidemica eventuell als Hepatitis mit cholostatischem Einschlag verlaufend,
e) ein Vorstadium der hypertrophischen Zirrhose Hanot bezw. eine xanthomatöse biliäre Zirrhose.

Außerdem wurde eine zum Teil diffuse und deutliche, zum Teil weniger stark ausgeprägte oder fast fehlende Leberfibrose in Kombination mit den genannten Leberschäden beobachtet.

Durch eine Probelaparotomie konnte das Vorliegen einer mechanischen Abflußstörung und damit ein Verschlußikterus ausgeschlossen werden. Gegen eine Cholangitis kann das Fehlen einer

extrahepatischen Gallestauung (Selberg (183), Kalk und Wildhirt (95)), außerdem das klinische Bild angeführt werden, das ohne Fieber oder Schüttelfrost, ohne Koliken oder wesentliche Senkungsbeschleunigung und ohne die charakteristische konstante Erhöhung der alkalischen Phosphatase verlief (Markoff und Kaiser (131)). Differentialdiagnostisch mußte vor allen Dingen an eine Hepatitis epidemica gedacht werden, zumal die erste Gelbsucht des Patienten 3 Wochen nach der gleichen Erkrankung seines Vaters auftrat und die histologischen Veränderungen einer Hepatitis interkurrent nachweisbar waren. Uns erschien es aber unwahrscheinlich, daß eine so schwer verlaufende und so häufig rezidivierende Hepatitis - Bilirubinspiegel bis 40 mg% - zu keinem Zeitpunkt zu wesentlichen Veränderungen der Serumlabilitätsproben geführt haben sollte - zumal sich die bei der deutlichen intrahepatischen Cholostase in Frage kommende Hepatitis mit cholostatischem Einschlag durch einen besonders schweren Verlauf und die Kombination von Verschlußsymptomatik mit stark pathologisch ausfallenden Leberfunktionsproben auszeichnet (Markoff und Kaiser (131), Kalk (90), Wildhirt (214)).

Ungewöhnlich war es aber auch, daß eine seit 19 bezw. 10 Jahren rezidivierende Hepatitis trotz schwerer akuter Schübe nicht zu histologischen Veränderungen im Sinne einer chronischen Hepatitis bezw. Leberzirrhose geführt haben sollte.

Für ein mögliches Zusammentreffen verschiedener Lebererkrankungen, z.B. Hepatitis und Hepatose, sprach das 9 Jahre währende Intervall zwischen 1. und 2. Gelbsucht und die in der Folge dann wesentlich schneller aufeinanderfolgenden Ikterusrezidive. - Nekrotische Schübe einer chronischen Hepatitis konnten mit Sicherheit dabei differentialdiagnostisch abgetrennt werden -.

Gegen das Vorliegen einer Hanot' Leberzirrhose - einer primär biliären oder xanthomatösen biliären Zirrhose - sprach u.a. das Fehlen einer anhaltenden und deutlichen Cholesterinerhöhung und das Fehlen von xanthomatösen Hautveränderungen, außerdem die starke Variabilität der histologischen Veränderungen

sowie die sehr schnellen und starken Schwankungen des Bilirubinspiegels, genauer gesagt des ganzen klinischen Bildes.

Versucht man die so stark wechselnde Symptomatik - u.a. auch die wiederholt im histologischen Präparat fehlende stärkere mesenchymale Aktivität bei deutlicher Gallestauung ohne Vorliegen einer extrahepatischen Gallenabflußbehinderung, das trotz zum Teil schwerster Schübe immer normale Serumeiweißbild zusammen mit einem Verschlußsyndrom und das über Jahre fehlende Fortschreiten der makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen in Richtung Laennec' Leberzirrhose - auf eine einheitliche Linie zu bringen, so zweifeln wir nicht daran, daß es sich hier ursprünglich um eine cholostatische Hepatose gehandelt hat, die dann im Verlauf von langen Jahren und zahlreichen schweren Ikterusschüben über das Bild einer sekundär reaktiven Hepatitis und einer Cholangitis mit Fibrose bis an die Grenze der primär biliären Zirrhose verlaufen ist.

12. Fall

L. geb. R. geb. 30.4.22 Hausfrau Aufn.Nr.5327/56

F.A.: Ohne Besonderheiten. E.A.: 3 normal verlaufene Schwangerschaften und Geburten - 1944, 1948 und 1954 -. Periode regelmäßig bis Anfang 1956, seitdem Amenorrhoe.

Wegen einer schweren Schlaflosigkeit hatte die Patientin über Jahre Adalin, dann ab 1955 Quadronox eingenommen. Im Oktober des gleichen Jahres kam es angeblich nach Einnahme von 3 Schlaftabletten zu einem schweren Verwirrungszustand. Nach diesem Ereignis wurde die Patientin stationär psychotherapeutisch behandelt. Die zunächst vorübergehend entzogenen Schlafmittel wurden jetzt vollkommen abgesetzt und an deren Stelle täglich Megaphen - 5mal täglich 1 Tablette über Wochen - zur Entziehungskur und zur gleichzeitigen Behandlung eines Pruritus verordnet.

Nach etwa 3 Wochen trat plötzlich hohes Fieber auf - 3 Tage bis 40° - dann kam es ohne Schmerzen zu einer Gelbsucht mit hellem Stuhl, dunklem Urin und deutlich verstärktem Hautjucken.

Die Patientin wurde zum Martin-Luther-Krankenhaus in Berlin verlegt, wo sie vom 3.12.55 bis 17.5.1956 stationär behandelt wurde. Aus dem Entlassungsbericht ist in gekürzter Form folgendes zu entnehmen: ..... Bei der Aufnahme war die Patientin gering ikterisch - Bilirubin 1,8 mg% - Leber 1 - 2 QF vergrößert. Das Krankheitsbild verlief zunächst unter einem weiteren Bilirubinanstieg als "typische" Hepatitis. In der 2. Dezemberhälfte 1955 kam es mit zunehmender Somnolenz zum Bild eines beginnenden Leberversagens. Durch eine intensive Therapie - besonders Dauertropfinfusionen i.v. bezw. transduodenal - konnte das subakute Leberkoma abgewendet werden.

Nach diesem akuten schweren Ereignis fühlte sich die Patientin erstaunlicherweise subjektiv etwas besser. Bilirubinspiegel um 8 mg%, Bsg. 50/77 mm, Ges.E. stats im Normbereich. In der Elektrophorese auch bei Kontrolluntersuchungen eine Vermehrung der α 2 und β-Globuline. γ-Globuline an der unteren Grenze der Norm. Auffallend waren auch in der Folgezeit immer wieder auftretende Temperaturen bis 38°. Aufgrund einer Verschlußsymptomatik - Hautjucken, fehlender Nachweis von Gallenfarbstoffen im Stuhl, normale Serumlabilitätsproben und erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase - wurde differentialdiagnostisch später besonders an einen Steinverschluß bezw. an eine Cholangiohepatitis gedacht. Nach Rücksprache mit Herrn Prof. v. Kress und Herrn Prof. Bartelheimer, die man konsiliarisch zugezogen hatte, wurde die Patientin am 22.2.56 von Herrn Prof. Domrisch probelaparotomiert, da der Ikterus sich inzwischen deutlich verstärkt hatte. Bei der Operation fand sich eine grünliche glatte Leber, die Gallenblase war leer, Steine wurden nicht getastet, die Bauchspeicheldrüse ließ makroskopisch pathologische Veränderungen vermissen, der Choledochus war nicht erweitert.

Die histologische Auswertung des bei der Operation entnommenen Lebergewebes - Prof. Dr. Doerr, Prof. Dr. Bartelheimer - ergab eine deutliche intrahepatische Cholostase. In der Folge wurde eine intensive Leberschutztherapie mit Diät, Schutzinfusionen, Leberhydrolysaten, lipotropen und choleretisch wirkenden Medikamenten, Prednison und Vitamin-Präparaten

durchgeführt. Aus der Überlegung heraus, über das vegetative Nervensystem eine Umstimmung der der Cholangiohepatitis zugrundeliegenden Mechanismen zu erreichen, wurde Frau L. u.a. auch mit Akupunktur, Massagen und Novocainblockaden behandelt, was aber keinen deutlichen Effekt zeigte, wenn man von einer diuretischen Wirkung absieht.

Anfang Mai 1956 besserte sich der Allgemeinzustand der Patientin so erfreulich, daß sie am 17.5. in ambulante Behandlung entlassen werden konnte: Bil. 8,8 mg%, Serumlabilitätsproben o.B., Bsg. 40/65 mm, H. 1-2 QF +, L. ø.

In einem ausführlichen Briefwechsel über das Krankheitsbild der Patientin zwischen Herrn Prof. Bartelheimer und Herrn Prof. Kalk wurde die Frage einer Relaparotomie oder einer Cholangiohepatitis inzwischen zur Diskussion gestellt. In seiner Stellungnahme lehnte Herr Prof. Kalk eine 2.Laparotomie und das Vorliegen einer Hepatitis mit cholostatischem Einschlag ab. Außerdem sprach er sich, da bei der Operation kein Abflußhindernis gefunden worden war, trotz der schweren Gallenfarbstoffablagerung in den Leberzellen, der großen Zahl plumper Gallezylinder und der teilweise sogar vorhandenen galligen Nekrosen gegen einen mechanischen Verschluß aus und bejahte das Krankheitsbild einer cholostatischen Hepatose.

Die Patientin wurde dann in ein Kissinger Sanatorium zur Weiterbehandlung eingewiesen. Dort kam es zu einer deutlichen Besserung der psychischen Erscheinungen, des Juckreizes und der Schlaflosigkeit. Andererseits wurde von Frau L. aber über Gelenkbeschwerden ohne sichtbare Gelenkveränderungen geklagt. Temperaturen dabei subfebril. Bilirubinspiegel um 4,5 mg%, Blutsenkung immer erheblich beschleunigt. Leber 2 - 3 QF. Außerdem fand sich eine geringe Anämie und beim Gesamteiweiß um 7 g % eine Zunahme der α 2, β und γ-Globuline auf Kosten der Albumine. Während des Kuraufenthaltes wurde ein Xanthelasma von der Unterlippe - histologischer Befund Prof.Dr.Kirch, Path. Institut der Universität Würzburg Nr.7247/56 - entfernt.

Ein Versuch, mit Prednison das Krankheitsbild zu beeinflussen, blieb erfolglos, da weder Temperaturen, noch Gelbsucht oder Gelenkschmerzen darauf günstig reagierten.

Bei der Aufnahme in die Kasseler Klinik - am 10.8.56 - war das Hautjucken erträglich, der Appetit ausgesprochen gut. Die Gelenkbeschwerden bestanden weiter. An beiden Ohren, diffus über den Rücken verteilt, an den Beugefalten der Finger zeigten sich zahlreiche gelbliche, meist stecknadelkopfgroße Xanthome und Xanthelasmen. Leberhautzeichen fehlten. Leber 3 - 4 QF +++, Milz nicht palpabel. D-Sonde mit Gallefluß aber ohne Reflex nach Ölgabe.

Hb. 70 %	TM Ø	Glob. 2,87 g %
Ery.3,58 Mill.mm^3	Fg. Ø	Bsg. 62/101 mm
Leuko. 6.700 mm^3	alk.P. 10 KAE	Chol. 2100 mg% (11.8.)
Bil. 7,8 mg%	Ges.E 6,65 g %	" 760 mg% (13.8.)
dir. ++	Alb. 3,78 g %	" 857 mg% (17.8.)
Prothr.100%		

Am 17.8.56 wurde die Patientin laparoskopiert (Dr.Wildhirt): Lap.-Befund. Kein Aszites. Verwachsungsstrang in der Gallenblasengegend. Rechter Leberlappen mit zum Teil starker weißer Kapselverdickung. Kapsel links zart. Oberfläche beider Lappen glatt. Farbe schiefergrau-bräunlich mit leichter grünlicher Fleckzeichnung. Milz vergrößert. Leberkonsistenz bei der Punktion weich.
Lap.-Diagnose: Keine biliäre Zirrhose, sondern eine nichtkomplette Gallestauung, wobei über Art und Sitz der Gallestauung - extra- oder intrahepatisch - das makroskopische Bild keine Aussage zuläßt.

Histologie: Prof. Dr. Wepler -4733/56-: In Nachbarschaft der stark erweiterten Glisson'schen Felder und von hier zum Teil tiefer ins Parenchym ausstrahlend, manchmal auch fleckförmig innerhalb der Läppchen, erscheinen die Leberzellen bei schwacher Vergrößerung wie ausgelöscht, so daß der Eindruck breiter, heller Flächen und Straßen entsteht. Bei starker

Vergrößerung findet man jedoch andeutungsweise die Struktur unscharf begrenzter Leberzellen, die ein feinwabiges bezw. vakuoläres Protoplasma haben, das vielfach an Speicherzellen erinnert. Übergangsbilder zwischen gut erhaltenen Leberzellen und den beschriebenen Zellen kommen vor. Geringe Sternzellaktivität. Entzündungszeichen fehlen fast völlig. Leberzellen ohne Eisen- oder Fettablagerung, aber mit deutlicher Kernunruhe. Im Bindegewebe und besonders in den Läppchenzentren zahlreiche, zum Teil recht grobe Zylinder. In deren Nachbarschaft, in meist geschädigten Parenchymzellen, Gallepigment in Form feiner und grober Tröpfchen.

Beurteilung: Zweifellos eine besondere Form einer Lebererkrankung, und zwar in Form einer progredienten Fibrose bei Cholostase, möglicherweise auf dem Weg zur biliären Zirrhose. Wahrscheinlich handelt es sich bei den Speicherzellen um die Zellen, die Chvostek 1911 (31) gesehen hat.

Der weitere Verlauf zwischen Ende August und Mitte November zeigte zunächst Cholesterinwerte um 1000 mg%. Ende Oktober kam es zu einem erneuten Anstieg des Cholesterinspiegels bis über 2000 mg%, gleichzeitig war nach einem vorübergehenden Absinken der alkalischen Phosphatase deren ständiges Ansteigen bis auf 87 KAE zu beobachten. Der Bilirubinspiegel schwankte zwischen 5 und 8,5 mg%. Die Serumlabilitätsproben fielen immer negativ aus. Die Leber war um 3 - 5 QF vergrössert und konsistenzvermehrt, die Milz nicht oder kaum palpabel. Muskelfasern und Stärke waren bei Stuhluntersuchungen nicht nachzuweisen, Seifen waren dagegen vorhanden. Das Blutbild zeigte mit Ausnahme einer Ende Oktober auftretenden deutlichen normochromen Anämie keine Besonderheiten. Gelenkschmerzen traten nur gelegentlich auf. Die Blutsenkung war immer deutlich erhöht. U.a. am 28.8.56 = 80/131 mm, 28.9. = 61/93 mm, 24.10. = 85/112 mm. Es bestand immer ein Hautjucken wechselnder Intensität, das mit Antihistaminica nur ungenügend zu beeinflussen war. Eine Therapie mit Testosteron war vorgesehen, wurde aber nicht mehr durchgeführt. Die xanthomatösen Hautablagerungen hatten während der Beobachtungszeit zunächst

zugenommen, ab Ende Oktober 1956 war dann ein Wachstumsstillstand bezw. eine Rückbildung eingetreten.

Entlassungsbefund:

Ges.E 7,157 g %	Bsg. 100/140 mm	TM. 100 mg%
Alb. 3,675 g %	Bil. 5,0 mg%	Fg. (+)
Glob. 3,5 g %	dir. ++	Chol. 2136 mg%

Rö.: Skelett o.B.. Augenhintergrund normal. Traubenzuckerbelastungen und Nierenfunktionsprüfungen zeigten keinen von der Norm abweichenden Befund. Leber 5 QF ++, Milz ∅.

Eine Kupferbestimmung wurde in der Med. Universitätsklinik Freiburg - ärztl. Direktor Prof. Dr. Heilmeyer - durchgeführt. Der Kupferspiegel war mit 297 γ % stark erhöht, was nach den Erfahrungen dieser Klinik einer biliären Zirrhose entsprach. Sehr interessant war außerdem, daß der Anteil des ätherlöslichen Bilirubins am Gesamtfarbstoffgehalt des Serums 52 % betrug, was noch nie vorher gefunden worden war und als Folge der starken Hypercholesterinämie angesehen wurde (Privatdozent Dr. Kühn).

Behandelt wurde Frau L. während dieses mehrmonatigen Krankenhausaufenthaltes mit strenger Bettruhe und feuchtheißen Oberbauchumschlägen, mit einer Leberdiät unter weitgehender Vermeidung sämtlicher Fettbestandteile in der Nahrung. Die vorübergehend als Fette verordneten Mischglyzerine wurden von der Patientin, wie es schon in anderen Fällen früher beobachtet werden konnte, nicht vertragen und mußte deshalb abgesetzt werden. Eine zusätzliche Verabreichung fettlöslicher Vitamine wurde für ebenso nützlich angesehen wie eine mindestens 2-mal wöchentlich durchgeführte Duodenalsondierung. Laevosan, Laevadenyl und Purinor wurden jeden 2. Tag i.v. verabreicht. Bei der Entlassung wurde der Patientin empfohlen, neben der erwähnten Therapie auch die wegen der Hypercholesterinämie begonnene Behandlung in Form einer 2-tägigen Verabreichung von 15.000 E Heparin i.v. sowie 5000 E i.m. zusammen mit hohen Dosen Venostasin an den Zwischentagen und Lipostabil per os, unter der man zeitweise ein deutliches Absinken der

Cholesterinwerte beobachtet hatte, fortzusetzen. Im Anschluß daran sollte gegebenenfalls versucht werden, durch hohe Nikotinsäuredosen den Cholesterinspiegel zu senken.

Frau L. wurde im November 1956 in Kassel entlassen und im gleichen Monat erneut im MartinLuther-Krankenhaus in Berlin - Chefarzt Prof. Dr. Witzgall (218) - aufgenommen, wo sie bis Juni 1957 stationär behandelt wurde. Etwa ein Vierteljahr lang blieb zunächst das subjektive Befinden und der objektive Zustand der Patientin unverändert schlecht, lediglich der Juckreiz konnte mit Methyltestosteron wenigstens temporär gebessert werden.

Im Frühjahr 1957 setzte eine entscheidende Besserung ein, die zeitlich zusammenfiel mit einer konsequenten Oestradiol-Sitosterin-Nicoonacid-Therapie. Die Patientin nahm 15 Pfund zu, fühlte sich kräftiger und gewann neuen Lebensmut. Die Blutsenkung ging zurück, das Serumbilirubin sank auf 2 mg%, die alkalische Phosphatase auf Werte um 25 KAE. Gleichzeitig wurde ein Abfall des Cholesterins auf 500 mg% bei einem Esteranteil von 50 % und ein Absinken der Phospholipide beobachtet. Die Hautxanthome bildeten sich während dieser Zeit deutlich, aber nicht völlig zurück.

Etwa im Spätsommer 1957 trat ein Stillstand in der Rückbildungstendenz der xanthomatösen Hautveränderungen auf. Die Patientin war inzwischen wieder in ihrem Haushalt tätig und auch einigermaßen leistungsfähig. Die Serumlabilitätsproben waren immer negativ geblieben, ein Rückgang der Gamma- und besonders der Betaglobuline wurde beobachtet. Eine im Oktober des gleichen Jahres durchgemachte Pneumonie brachte eine weitere Besserung der Hauterscheinungen.

Bei einer Nachuntersuchung im Mai 1958 fand sich ein geringer Subikterus, eine geringe Melanose. Die Xanthome waren fast verschwunden! Der Allgemeinzustand von Frau L. hatte sich seit der Methyltestosteronbehandlung, besonders was das Hautjucken angeht, deutlich gebessert. Der Pruritus trat nur noch bei starken nervösen Spannungen auf. Oestrogene hatten zu einer

Senkung des Cholesterinspiegels mit Normalisierungstendenz des Cholesterin- Phospholipoid-Quotienten geführt. Den scheinbar größten Erfolg hatte jedoch das Sitosterin, das von der Patientin ungefähr 1 1/2 Jahre eingenommen worden war und die Nikotinsäure, die nach Meinung der Patientin zu einer weiteren Besserung der Hauterscheinung geführt hatte.

Ges.Lipide 967 mg%	Bsg. 16/32 mm	Elph. Alb.	45,3	rel.%
Phos.Lipide 294 mg%	Hb. 80 %	α 1 =	5,6	rel.%
Ges.Chol. 326 mg%	H. 3 QF (+)	α 2 =	11,2	rel.%
Chol.Ester 190 mg%	L. ∅	β =	19,3	rel.%
alk.P. 10 KAE		γ =	18,6	rel.%

Im Juni 1958 traten vorübergehend wieder Xanthome im Gesicht auf. Bis zum Herbst des gleichen Jahres waren diese wieder verschwunden. Die geschilderte Besserung im Zustand von Frau L. hielt auch während der weiteren Beobachtungszeit bis 1959 an.

Epikrise: Bei einer im Jahre 1955 30-jährigen Patientin kam es nach jahrelangem Schlafmittelmißbrauch plötzlich zu einem schweren Verwirrungszustand, der die Einweisung in eine psychotherapeutische Klinik notwendig machte, wo mit hohen Dosen Megaphen eine Schlafmittelentziehungskur durchgeführt und ein gleichzeitig bestehendes Hautjucken behandelt wurde. 3 Wochen nach Beginn der Megaphen-Verordnung trat eine Gelbsucht mit deutlich verstärktem Hautjucken auf.

Das Krankheitsbild wurde zunächst als Hepatitis epidemica, dann als Verschlußikterus angesehen. Aufgrund des histologischen Befundes und der Probelaparotomie, bei der man völlig normale extrahepatische Gallenwege ohne Abflußstauung gefunden hatte, wurde die Diagnose "cholostatische Hepatose" gestellt - eine Hepatitis mit cholostatischem Einschlag konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. - Laparoskopisch fand man später eine Gallenstauung, ohne jedoch über deren Sitz eine genaue Aussage machen zu können. Eine zweite histologische Untersuchung zeigte eine progrediente Fibrose bei Cholostase, wahrscheinlich auf dem Weg zur biliären bezw., da xanthomatöse Hautveränderungen und eine Hypercholesterinämie aufgetreten waren, zur xanthomatösen biliären Zirrhose.

Unter einer intensiven Leberschutztherapie und einer zusätzlichen Behandlung mit Testosteron, Sitosterin und Nikotinsäure besserte sich der Zustand der Patientin wesentlich, u.a. gingen Ikterus, Juckreiz und xanthomatöse Hauterscheinungen zunächst weitgehend bezw. völlig zurück. Da die Patientin durch Suicid endete, bleibt ungewiß, ob die vorliegende primär biliäre Zirrhose zur Abheilung gekommen wäre oder ob sie sich nach vorübergehender Besserung wieder weiter fortentwickelt hätte.

Als Ursache für das Auftreten des hier vorliegenden Krankheitsbildes ist neben der jahrelangen Einnahme von barbitursäurehaltigen und -freien Schlafmitteln die Megaphenverordnung zu diskutieren. Sicherlich steht die Megaphenbehandlung hier im Vordergrund, wenn auch eine Vorschädigung der Leber in Betracht gezogen werden muß. (Dölle und Martini (39))

13. Fall.

M. geb. F. geboren 11.9.1912 Hausfrau Aufn.Nr.9074/58

EA.: 2 Geburten. Bis 1952 mit Ausnahme häufiger Anginen keine Krankheiten. Im gleichen Jahr erste, 1954 nach einer Tonsillektomie zweite Gelbsucht, dann aber mit Hautjucken. Durch Laparoskopie stellte man eine Zirrhose fest. 1956 siebenwöchige stationäre Behandlung wegen des Leberleidens mit anschließender Kur. Im gleichen Jahr Bestätigung der genannten Diagnose durch Probelaparotomie. Eine Abflußbehinderung innerhalb der Gallenwege konnte nicht gefunden werden.

Die Aufnahme in das Stadtkrankenhaus Kassel erfolgte am 30.10. 1958. Die Patientin klagte über Völle- und Druckgefühl, Abgeschlagenheit und Nahrungsmittelunverträglichkeit bei an sich gutem Appetit. Hautjucken sehr belästigend, kein Fieber. Dyspnoe mit Nykturie und Knöchelödemen. Leber 3 - 4 QF ++, Milz 2 QF ++. An der Haut zahlreiche Kratzeffekte, Xanthome besonders in den Armbeugen.

Bil. 27,2 mg%	Hb. 68 %	Elph. Alb.	45,7 rel.%
alk.P. 48 KAE	Ery. 3,5 Mill.mm^3	α 1	5,4 rel.%
Chol. 230 mg%	Leuko. 8.800 mm^3	α 2	7,5 rel.%
Fe. 68 γ %	Gros.R. 0,7-1,7 ml/HL	β	12,4 rel.%
Gal.P. $\varnothing$	Ges.E. 7,5 g %	γ	29,0 rel.%
Bsg. 15/32 mm	Alb. 4,1 g %		
TM 60 mg%	Glob. 3,4 g %		

GOT (0,35) = 1,59 BE/ml PFA ($\langle$0,05) = 0,05 BE/ml
GPT (0,25) = 1,26 BE/ml GSDH ($\langle$0,05) = 0,27 BE/ml
MDH (2,50) = 3,50 BE/ml

Beurteilung: Die geringe Transaminaseerhöhung bei dem schweren Ikterus spricht für einen cholostatischen Prozeß.
Caroli-Sonde nach 45' noch keine Blaufärbung. Bei einer späteren Kontrolle Auftreten der Verfärbung nach 80'.

Laparoskopie: Anfang November 1958 - Dr. Wildhirt: Kein Aszites. Rechter Leberlappen durch postoperative Verwachsungen nicht zu sehen. Linker Lappen sehr groß, abgerundeter Vorderrand, ziemlich flache aber gleichmäßig gehöckerte Oberfläche. Leberfarbe ausgesprochen bunt, wobei rote mit grauen und blaßgelben Farbtönen abwechseln. Kapsel zum Teil stark verdickt, Milz stark vergrößert. Keine portale Hypertension.

Lap.-Diagnose: Offensichtlich eine primär biliäre und keine sekundär biliäre Zirrhose. Kein Anhalt für eine stärkere Gallenstauung.
Histologie: Prof. Dr. Wepler - 7822/58: Erhebliche ungeordnete Bindegewebsvermehrung in Form breiter Straßen ohne scharfe Begrenzung gegen das Parenchym. Einzelne oder in Gruppen liegende Leberzellen sind vom übrigen Parenchym abgetrennt und zeigen Veränderungen in Richtung auf sogenannte Gallengangswucherungen. Teilweise Entparenchymisierung mit starker Zunahme von jugendlichen Bindegewebszellen und Faservermehrung. Eine Regeneration von Leberparenchym fehlt, so daß an keiner Stelle eine typische Pseudoläppchenbildung zu erkennen ist. Sternzellsystem mit mäßiger Reaktion, besonders an den Stellen, an denen Leberzellen zugrunde gingen. Ganz erhebliche Cholostase in Form goldgelber, gelbgrüner zum Teil großkalibriger Gallezylinder, zum Teil auch innerhalb des Bindegewebes.

Beurteilung: Fortgeschrittene cholostatische Fibrose, möglicherweise schon Zirrhose. Recht geringe begleitende Entzündung. Keine Xanthomatose oder cholangitische Zirrhose. An die Möglichkeit einer Galleabflußbehinderung ist zu denken.

Aufgrund des vorliegenden Befundes vermochte aber auch Herr Prof. Dr. Kalk nicht mit Sicherheit eine sekundär biliäre Zirrhose auszuschließen. Er empfahl, da ihn die massiven Galleablagerungen in erster Linie an eine mechanische Abflußbehinderung denken ließen, eine Relaparotomie.
Rö.: Keine Oesophagusvarizen. Negatives Cholezystogramm. Leeraufnahme: Verdacht auf Gallensteine. Therapie: Diät, feuchtheiße Leibumschläge, Duodenal-Sonden und Duschen mit Magnesiumsulfat. Hepsan und Laevosan i.v. Hepatissan, Buscopan und Soventol per os.

Op.-Bericht - Prof. Dr. Baumann -: Gallenblase mittelgroß, schwach gefüllt. Sie läßt sich völlig leerdrücken und enthält keine Konkremente. Choledochus sehr dünn, zartwandig und nicht gestaut. Leber groß, derb, kleingehöckert, ausgesprochen grün. Eine Choledochoduodenostomie ist bei der großen starren Leber und der dadurch bedingten schweren Zugänglichkeit zum Choledochus technisch nicht möglich. Um den Galleabfluß zu erleichtern wird eine Cholezystoduodenostomie angelegt, obwohl die Möglichkeit des Auftretens einer aufsteigenden Cholangitis hierbei größer ist als bei der Choledochoduodenostomie.

Nach einem postoperativen Bilirubinanstieg auf 52 mg% fanden sich am 19.11.58 folgende Werte:

Ges.E. 7,5 g %	Gros.R. 1,10-2,13 ml/HL	Bsg. 12/35 mm
Alb. 4,4 g %	Fe. 65 γ %	Bil. dir. 37,2 mg%
Glob. 3,1 g %	alk.P. 66 KAE	H. 3 - 4 QF ++
TM 70 mg%	Chol. 56 mg%	L. 1 - 2 QF +

Nach der Zurückverlegung zur Inneren Abteilung änderte sich an der angegebenen Therapie folgendes: Essentiale ersetzte Hepsan, Leberschutztröpfe wurden zusätzlich verordnet, die Ablaufsonden abgesetzt. Unter einem Prednisolonstoß kam es zu einem erneuten Bilirubinanstieg auf 52 mg%. Im Anschluß an

eine Grenzstrangkaustik am 14.2. - am 13.2. lag der Bilirubinspiegel bei 39 mg% - konnte ein weiterer Abfall des Bilirubins auf 27 mg% beobachtet werden. Die Cholesterinwerte waren auch bei weiteren Kontrollen deutlich erniedrigt: 55 bezw. 81 mg%. Bei der Entlassung der Patientin Ende Februar fanden sich trotz der extrem hohen Bilirubinwerte normale Serumlabilitätsproben, u.a. TM 90 mg%, Gros.R. 1,16 - 2,21 ml/HL.

Epikrise: Im Alter von 40 Jahren (1952) trat bei dieser Patientin erstmals eine Gelbsucht auf. Schon 2 Jahre später wurde durch Laparoskopie eine Zirrhose festgestellt. Bei einer Probelaparotomie konnte man diese Diagnose bestätigen, aber keine Behinderung der extrahepatischen Gallenwege feststellen. Eine 1958 durchgeführte Relaparoskopie sprach ebenso wie der histologische Befund für eine biliäre Zirrhose. Da auch eine zweite operative Revision der Gallenwege jede Stauung vermissen ließ, konnte die Diagnose einer primär biliären bezw. xanthomatösen biliären Zirrhose als gesichert angesehen werden. Extrem hohe Bilirubinwerte - bis über 50 mg% - waren bei diesem Krankheitsverlauf besonders auffallend. Durch den behandelnden Hausarzt konnte in Erfahrung gebracht werden, daß Frau M. 1959 an ihrem Leiden verstorben ist.

14. Fall.

K. geb. K. geb. 19.6.1884 Hausfrau Aufn.Nr. 20978.

Anamnese der Patientin mit Ausnahme von 2 Geburten und einer Fehlgeburt ohne Besonderheit. Ende 1955 trat bei der Patientin zusammen mit starker Appetitlosigkeit und Mattigkeit eine Gelbsucht auf. Da an ein Karzinom der Bauchspeicheldrüse bezw. im Bereich der ableitenden Gallenwege gedacht wurde, führte man eine Probelaparotomie durch, die eine dekompensierte Leberzirrhose ohne Anhalt für eine Einengung bezw. Stauung der extrahepatischen Gallenwege zeigte.

Am 24.4.1957 wurde Frau K. in deutlich reduziertem AZ in die Kasseler Klinik aufgenommen. Die Patientin, die besonders über starke Blähungen, Abgeschlagenheit und ein zum Teil sehr

erhebliches Hautjucken klagte, hatte in 6 Monaten 12 Kilo abgenommen, obwohl sich ihr Appetit inzwischen gebessert hatte. Zahlreiche Kratzspuren waren am ganzen Körper, Lebersternchen besonders in der oberen Körperhälfte nachweisbar.

Hb. 70 %	Ges.E. 6,87 g %	Bil. 9,2 mg%
Ery. 3,61 Mill.mm^3	Alb. 3,15 g %	dir. ++
Leuko. 3.900 mm^3	Glob. 3,72 g %	Chol. 125 mg%
Diff.Blutbild o.B.	TM 40 mg%	BSP 26% Ret.nach 45'
Thromb.122.700 mm^3	Fg. +++	alk.P. 59 KAE
Bsg. 91/124 mm	Gros.R.0,18-1,23 ml/HL	

Rö.: Ausgeprägte Osteoporose der Brust- und Lendenwirbelsäule mit Boden- und Deckplatteneinbrüchen am 6. - 8.BWK. Negatives Cholezysto- und Cholangiogramm. Konkremente nicht nachweisbar. Oesophagusvarizen deutlich.

Lap.-Befund: (9.5.1957) Im rechten Oberbauch zahlreiche postoperative Adhäsionen. Linker Leberlappen unregelmäßig grobhöckerig umgewandelt. Kapsel stark, teilweise schwartig verdickt, besonders in den Tälern zwischen den einzelnen über die Oberfläche hervorragenden Höckern. Bei Naheinstellung ein buntes Bild aus grauen, bräunlichen und dunkelolivgrünen Farbtönen. Milz nicht sichtbar. Deutliche Zeichen portaler Hypertension in Form erweiterter Gefäße. Keine Punktion wegen der Kleinheit und Starrheit des linken Leberlappens und der Eindeutigkeit der Diagnose.

Lap.-Diagnose: Komplette biliäre Zirrhose. Portale Hypertension, aber ohne Aszites. Sehr wahrscheinlich primär biliäre Zirrhose, da erstens ein extrahepatischer Verschluß durch Probelaparotomie ausgeschlossen wurde, außerdem zweitens für eine sekundär biliäre Zirrhose die Grünfärbung der Leber nicht stark genug erscheint.

Eine Kontrolle der Leberfunktionsproben am 15.5. zeigte nur einen geringfügigen Abfall des Bilirubinspiegels.

Therapie: Diät, Bettruhe, feuchtheiße Oberbauchwärme. Purinor, Laevosan und Laevohepan i.v..
Anfang Juni trat Leberfoetor auf. Frau K. erhielt jetzt täglich Leberschutzinfusionen mit Laevocholin, Laevosan DTI, Pancortex,

Vitamin B-Komplex, Pervitin, Vitamin B 12 und Kaliumchlorid. Später wurden die genannten Infusionen im Wechsel mit Hepsan, Laevosan und Purinor i.v. verordnet. Während des Klinikaufenthaltes wurde zusätzlich ein Vigantolstoß unter gleichzeitiger Zufuhr von Durabolin und Kalzium durchgeführt. Unter dieser Therapie kam es zu keiner Besserung des Allgemeinzustandes der Lebererkrankung bezw. der Leberfunktionsproben, wenn man davon absieht, daß der Leberfoetor später nicht mehr nachweisbar war und die auf die Osteoporose zurückzuführenden Beschwerden deutlich und schnell nachließen.

Entlassungsbefund:

Bsg. 100/116 mm	TM 30 mg%	Ges.E. 6,57 g %
Bil. 10,1 mg%	Fg. +++	Alb. 2,8 g %
alk.P. 40 KAE	Gros.R.0,1-0,95 ml/HL	Glob. 3,77 g %
Chol. 315 mg%		

Da die Patientin besonders in den letzten Wochen ihres Aufenthaltes in Kassel laufend um ihre Entlassung bat, wurde ihrem Drängen nachgegeben, zumal die über 3 Monate durchgeführte Therapie keine sichtbare Besserung gezeigt hatte, so daß bei dem weitfortgeschrittenen Krankheitsbild auch von einer weiteren Fortsetzung einer stationären Behandlung kein günstiger Einfluß zu erwarten gewesen wäre.

Epikrise: Bei dieser 73-jährigen Patientin fand sich schon 1 1/2 Jahre nach Auftreten einer Gelbsucht das weitfortgeschrittene Stadium einer primär biliären Zirrhose. Die Diagnose wurde aufgrund einer Probelaparotomie mit dem Nachweis freier extrahepatischer Gallenwege, einer Grünfleckung der Leber bei der Laparoskopie, des starken Hautjuckens und der erhöhten Aktivität der alkalischen Phosphatase gestellt.

Die Leberfunktionsproben fielen im vorliegenden Falle stark pathologisch aus, Zeichen einer portalen Hypertension waren nachweisbar, die Zirrhose war zeitweise dekompensiert. - Nach der ersten Probelaparotomie hatte man mehrere Aszitespunktionen durchgeführt -. 3 Monate nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus verstark die Patientin an einer Pleuropneumonie. Das Leberleiden hatte sich in den letzten Wochen vor dem Tode von Frau K. nicht mehr wesentlich verschlechtert.

15. Fall.

K. geb. Sch. geb. 26.10.17 Hausfrau

F.A.: o.B.. E.A.: Die Patientin hatte 1929 eine Fleischvergiftung mit anschließender Gelbsucht durchgemacht, sonst war sie nie ernstlich krank. Frau K. hatte dann mindestens in den letzten beiden Jahren vor ihrer Aufnahme in Kassel, möglicherweise aber schon länger, täglich abends 1 Eßlöffel Eusedon, gelegentlich auch andere Schlafmittel eingenommen. Seit Juli 1956 klagte sie über stärkere Oberbauchbeschwerden mit Druckgefühl, Sodbrennen, Würge- und Brechreiz, sowie über starke Blähungen. Im Januar 1957 wurde im Krankenhaus in Dorsten Magen- und Gallenwege geröntgt, dabei aber nur ein "nervöses" Magenleiden festgestellt. 3 Monate später traten starker Juckreiz und Subikterus auf. Wegen einer weiteren Zunahme der Krankheitssymptome wurde die Patientin im Stadtkrankenhaus Kassel aufgenommen.

Frau K. war Anfang August 1957 in mäßigem E.- und A.Z., es bestand ein geringer Ikterus. Kleine xanthomatöse Hauteinlagerungen waren am ganzen Körper nahezu gleichmäßig verteilt nachweisbar. Stuhl o.B., Appetit gut, Blähungen mäßig, Hautjucken ++, Spidernaevi +, keine weiteren Leberhautzeichen. Leber: 4 QF ++, Milz 2 QF ++.

Hb. 71 %	K. 15,7 mg%	Alb. 3,77 g %
Ery. 3,56 Mill.mm^3	Thy. ++	Glob. 4,0 g %
Leuko. 4.400 mm^3	Fg. ++	Elph.:Alb.40,4 rel.%
Bsg. 112/130 mm	TM 70 mg%	$\alpha 1$ = 4,9 rel.%
Bil. 2,75 mg%	Gros.R.0,6-1,63 ml/HL	$\alpha 2$ = 8,7 rel.%
BSP. 58% Ret.(45')	Ges.E. 7,77 g %	β = 16,5 rel.%
alk.P. 90 KAE		γ = 30,5 rel.%

D-Sonde: A-Galle 21,3 mg% Bil., B-Galle 162 mg% Bil. nach Gabe von 20 cm^3 Olivenöl. Gallekultur o.B.. C.S.: Blaufärbung nach 2 Minuten.

Laparoskopie: 7.8.57 - Dr. Wildhirt: Kein Aszites, Leber beiderseits erheblich vergrößert. Der rechte Lappen überragt noch nach Anlage des Pneumoperitoneums den Rippenbogen fast um

Handbreite. Leberoberfläche völlig glatt. Leberfarbe blaßrot, ohne Anhalt für eine Grünkomponente. Leberkapsel mäßig stark verdickt, unter ihr bis halberbsgroße gelbliche Einlagerungen, die das Niveau nicht überragen. Milz in Rückenlage deutlich vergrößert sichtbar.

Lap.-Diagnose: Hepatosplenomegalie unklarer Genese. Nach dem makroskopischen Bild der Leber ist keine Diagnose zu stellen. Kein Anhalt für eine Cholostase. Bei den beschriebenen Knötchen handelt es sich wahrscheinlich um Cholesterinablagerungen.

Histologie: Dr. Opitz - 5089/57: Bindegewebsvermehrung durch eine Verbreiterung der Periportalfelder und eine stellenweise recht deutliche intralobuläre Faserbildung. In den Glisson'schen Dreiecken liegende und vorwiegend aus Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten bestehende Infiltrate finden sich besonders in den Randbezirken zum Parenchym, brechen aber auch zungenförmig ein und stehen zum Teil in Verbindung mit knötchenförmigen Sternzellherden. Im Zusammenhang mit dieser entzündlichen Aktivität ist Leberzellschädigung und Untergang zum Teil an Einzelzellen, zum Teil an ganzen Zellgruppen zu erkennen. Feinkörniges Gallepigment findet sich hier und da in den Parenchymzellen. Gallethromben kommen vor, Eisenpigment fehlt.
Beurteilung: Chronische, aber aktive Hepatitis.
In seinen Bemerkungen zum vorliegenden Präparat hob Herr Prof. Dr. Kalk neben der Aktivität des Prozesses besonders die Schwere der Leberzellschädigung und die starke Ablagerung von Gallenfarbstoff im Leberparenchym hervor, wobei Gruppennekrosen von Leberzellen seiner Meinung nach offenbar Folge der starken Gallefarbstoffablagerung waren.

Wiederholte Kontrollen der Leberfunktionsproben zeigten bis Ende September zunächst nur einen Abfall der alkalischen Phosphatase auf 65 KAE, bis zum 21.10. zusätzlich aber auch eine Besserung des Serumeiweißbildes. - Ges.E. 6,97 g %, Alb. 3,8 g %, Glob. 3,17 g %, Gros.R. 1,15-2,18 ml/HL -.
Obwohl die bis zu diesem Termin durchgeführte Behandlung keine Abänderung erfuhr, kam es bis zum 6.11. wieder zu einem geringen

Bilirubinanstieg auf 5,0 mg%. Bsg. am gleichen Tage 120/131 mm, Chol. 4,34 mg%, BSP. um 30 % Ret. (45').

Relaparoskopie: Dr. Wildhirt: Makroskopisch keine Änderung gegenüber der ersten Untersuchung. Völlig uncharakteristisches Bild.

Histologie: Dr. Opitz - 7132 und 7133/57: Histologisch findet sich wie im ersten Präparat eine chronische floride Hepatitis mit deutlicher Bindegewebsvermehrung und mäßigem Parenchymumbau. Als Ausdruck der gegenüber der früheren Untersuchung deutlich gesteigerten und teilweise recht erheblichen Cholostase finden sich vor allen Dingen grobe Gallezylinder neben zum Teil körnigen Gallepigmentspeicherungen. Die mikroskopische Untersuchung der bei beiden Laparoskopien beobachteten Knötchen ergab keinen Anhalt für ein bösartiges Wachstum oder eine Cholesterinablagerung. Es handelte sich um umschriebene Kapselfibrosen.

Beurteilung: Nach wie vor erhebliche aktive chronische Hepatitis mit Cholostase, wobei besonders die letztere gegenüber der Voruntersuchung erheblich an Stärke zugenommen hat.

Das nächste, diesmal wieder durch Blindpunktion am 12.3.58 gewonnene, histologische Präparat zeigte weiterhin eine chronische in ihrer Aktivität aber diesmal zurückgegangene Hepatitis mit unverändert deutlicher Cholostase und mäßiger Fibrose (1937/58 - Dr. Opitz).

	18.11.57	19.12.57	16.1.58	7.2.58	10.3.58	
Bsg.	117/138	80/112	65/128	123/138	128/132	mm
Bil.	4,75	5,05	5,9	5,05	5,4	mg%
alk.P.	40	36	78	90	113	KAE
T.M.	90	90	80	80	--	mg%
Gros.R.	0,6-1,66	0,7-1,56	0,7-1,8	1,28-2,38	1,18-2,20	ml/HL
Ges.E.	7,45	7,7	8,2	7,6	7,8	g %
Alb.	3,9	4,5	4,2	4	4	g %
Glob.	3,55	3,2	4,0	3,6	3,8	g %
	Fe.112 γ%	Chol.376mg%				

Behandelt wurde die Patientin während ihres Klinikaufenthaltes 2mal wöchentlich mit Infusionen. Diese enthielten Laevocholin,

Laevosan DTI, Vitamin B-Komplex und Pancortex in Stereofundin. Dazu kamen eine Diät, die kohlehydrat- und eiweißreich, aber fettarm war und feuchtheiße Oberbauchwärme. Ergänzt wurde diese Behandlung durch Laevohepan, Laevosan und Hepsan i.v. an den infusionsfreien Tagen, durch Duodenalduschen und choleretisch wirkende Medikamente, sowie ab Mitte September durch die Verordnung von Prednisolon, das zunächst als Stoß in abfallender Dosierung, dann vom 10. - 28.10. in einer Höhe von 10 mg täglich verabreicht wurde. Ab 2.12. wurde ein zweiter Prednisolonstoß mit insgesamt 300 mg in 12 Tagen durchgeführt.

Nachdem auch durch diese Steroidtherapie keine Beeinflussung der Cholostase zu erzielen war, wurde eine thorakokaustische Grenzstrangdurchtrennung durchgeführt, die aber leider auch nicht in den auf den Eingriff folgenden Monaten zu einer Abnahme der intrahepatischen Gallenstauungen führte.

Die Patientin fühlte sich Ende März bei geringer Anämie - Hb. 70 %, Ery. 3,4 Mill.mm^3 - und unveränderten Leberfunktionsproben so weit wohl, daß gegen eine weitere Behandlung im häuslichen Milieu nichts einzuwenden war. Der Hausarzt wurde gebeten, die begonnene Therapie, wenn möglich, folgendermaßen fortzusetzen: 2mal wöchentlich Iloban i.m., an den übrigen Tagen 3mal 2 Laevohepan Drag. p.o., 3mal 2 Felicur-Perlen täglich. Strikte Bettruhe, Leberdiät. Temoebilin-Tee täglich, 2mal wöchentlich Gallenablaufsonden mit anschließender Dusche: 50 cm^3 einer 5%igen Mg-Sulfatlösung.

Epikrise: Bei dieser Patientin traten im Juli 1956 uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, im Frühjahr des darauffolgenden Jahres Juckreiz und eine Gelbsucht mit Verschlußsymptomatik auf. Eine Behinderung des Galleabflusses im Bereich der extrahepatischen Gallenwege konnte ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch waren eine cholostatische Hepatose bezw. eine Hepatitis mit cholostatischem Einschlag besonders in Erwägung zu ziehen.

Für eine fortgeschrittene cholostatische Hepatose bezw. das Frühstadium einer primär biliären Zirrhose sprach der relativ

geringe Ikterus bei starkem Juckreiz, das Verschlußsyndrom bei fehlender Stauung im Bereich der großen Gallenwege, die Medikamentenanamnese, das Vorhandensein von Xanthomen und die nur wenig veränderten Serumlabilitätsproben.

Die Laparoskopie ergab keinen Anhalt für eine Gallenstauung. Histologisch fanden sich dagegen zunächst ausgeprägte Veränderungen im Sinne einer aktiven chronischen Hepatitis mit begleitender Cholostase. Im weiteren Krankheitsverlauf nahm die intrahepatische Gallenstauung zu, die entzündlichen Veränderungen gingen zurück. Bei dem erwähnten Befund wurde besonders an eine Hepatitis mit cholostatischem Einschlag gedacht, für die neben dem histologischen Bild aber nur die Verschlußsymptomatik im Krankheitsgeschehen sprach. Andere Zeichen einer Hepatitis fehlten aber sowohl in der Anamnese als auch im weiteren Krankheitsverlauf bei unserer Patientin. Auffallend,und nicht für eine Hepatitis sprechend,waren außerdem die starke Erhöhung des Cholesterins und der alkalischen Phosphatase, das Vorhandensein von xanthomatösen Hautveränderungen, der relativ milde Verlauf der Erkrankung und die nur wenig veränderten sogenannten Leberfunktionsproben.

Außer den beiden erwähnten Lebererkrankungen sollte hier aber noch eine dritte Möglichkeit diskutiert werden. Es handelt sich dabei um Fälle, die nach Wildhirt (214) weder der cholostatischen Hepatose noch der Hepatitis mit cholostatischem Einschlag zugerechnet werden können, und von denen letztlich auch nicht bekannt ist, wodurch sie hervorgerufen werden bezw. ob es sich um ein primär entzündliches oder degeneratives Krankheitsgeschehen handelt. Sicherlich gehören in diese Gruppe auch Kombinationsformen von Hepatitis und Hepatose, d.h. eine auf eine Hepatose aufgepflanzte Hepatitis bezw. der umgekehrte Ablauf. In unserem Falle wäre an das gemeinsame Vorliegen einereiner chronischen, aktiven Hepatitis und einer Hepatose zu denken. Die Stärke der Gallenstauung und das entzündliche Geschehen in der Leber verliefen bei wiederholten Kontrollen nie parallel, sondern zum Teil entgegengesetzt. Die für die intrahepatische Cholostase verantwortliche Schädigung könnte

gleichzeitig einen akuten Schub in einer vorgeschädigten Leber ausgelöst haben, der dann unter der Therapie wieder abklang, während das Bild der reinen Gallenstauung übrigblieb.

Eine klare und eindeutige Diagnostik ist im vorliegenden Falle dadurch erheblich erschwert, daß die Patientin schon mit den histologischen Veränderungen einer chronischen Leberentzündung zu uns kam, so daß eine starke Überlagerung bezw. ein völliges Zurückdrängen der ursprünglich vorhandenen histologischen Befunde absolut möglich ist. Aus einer über Jahre sich hinziehenden Verlaufsbeobachtung konnten keine Schlüsse auf die erste Schädigung des Organs gezogen werden, da vom behandelnden Hausarzt nur zu erfahren war, daß die Patientin 4 Jahre nach ihrer Entlassung aus Kassel noch lebte.

16. Fall.

A. geb. Sch. geb. 2.8.20 Hausfrau Aufn.Nr. 17599/60

F.A.: o.B., E.A.: 3 Geburten, 1 Fehlgeburt, Regelblutungen immer normal. 1955 erkrankte die Patientin an "Rheuma". Ihre Beschwerden gingen nach Tonsillektomie und Sanierung der Zähne weitgehend zurück. Die zunächst erheblich erhöhte Blutsenkung sank auf Normalwerte ab.

1956 traten die ersten Oberbauchbeschwerden zusammen mit mäßigem Hautjucken, häufigen Kopfschmerzen und einer Gewichtsabnahme auf, was alles auf eine gesteigerte Nervosität zurückgeführt wurde. Der Pruritus ging in den folgenden Jahren nie völlig zurück, die übrigen Beschwerden verschwanden. Im Sommer 1959 kam es zu starken Durchfällen, die mit fettarmer Diät, Stopfmitteln und Bakterienpräparaten zunächst ambulant, dann mit Erfolg stationär behandelt wurden. Anfang September 1959 erneute Gewichtsabnahme, diesmal aber zusammen mit starker Mattigkeit und einer Gelbsucht. Die Patientin wurde im Frühjahr 1960 ins Krankenhaus Bremervörde eingewiesen und dort bei gleichzeitig bestehendem hartnäckigem Ikterus laparotomiert. Bei der Operation konnte weder der vorhandene Tumorverdacht

bestätigt werden, noch fand sich eine Behinderung des Gallenabflusses. Histologisch zeigte sich eine chronische periportale Entzündung mit Umbau des Lebergewebes sowie Fettspeicherung. Laborwerte u.a. TM 70 mg%, Bil.4,95 mg%, Fe. 147 γ %, Gal.P. o.B., Elph.: Albuminverminderung bei gleichmäßiger Erhöhung aller Globulinfranktionen, normales Gesamteiweiß.

Während es unter einer intensiven Therapie mit Vitamin-Präparaten, Urbason, Reducdyn und Leberschutztröpfen zu einer Abnahme des Juckreizes kam, zeigten Gelbsucht und Allgemeinzustand keine Besserung. Die Blutsenkung lag bei der Entlassung der Patientin, die auf deren persönlichen Wunsch erfolgte, bei 86/120 mm.

Im Laufe der folgenden Wochen wurde der Juckreiz trotz strenger Diät und laufender Behandlung aber wieder stärker, der Ikterus nahm deutlich zu - 7,9 mg% am 30.6. - während sich im subjektiven Befinden der Patientin nichts änderte, d.h. sie war auch weiterhin müde, abgespannt, ohne Arbeitseifer und Unternehmungslust mit schlechtem Schlaf, aber gutem Appetit.

Vom 26.9. bis 3.10.60 lag Frau A. zur Durchuntersuchung im Stadtkrankenhaus Kassel. Die Patientin war in sehr schlechtem A.Z. und mäßigem E.Z.. Ihre Haut war trocken, schilfrig. Zahlreiche Cholesterinablagerungen befanden sich am ganzen Körper, besonders aber im Bereich der Fingerfalten und der Ellenbogen. Leber 3 QF ++, keine sichere Milzvergrößerung.

Lap.-Befund: Dr. Ulbricht: Zahlreiche postoperative Verwachsungen im gesamten Oberbauch. Gallenblase nicht sichtbar. Von der Kuppe des rechten Leberlappens ziehen 10 - 15 strang- bezw. bandförmige Adhäsionen zur Zwerchfellkuppe. Leber mit zarter Kapsel und glatter Oberfläche von gräulich-braun-grüner Farbe, wobei zusätzlich einzelne bis kirschkerngroße, deutlich grüne Flecken zu sehen sind. Milz nicht darstellbar. Keine Punktion wegen der Gefahr des Galleaustrittes.

Lap.-Diagnose: Während man ohne die vorangegangene Probelaparotomie, mit dem Nachweis freier extrahepatischer Gallenwege,

sicherlich zunächst die Diagnose Verschlußikterus mit beginnender Bindegewebsvermehrung gestellt hätte, muß man jetzt in erster Linie an eine cholostatische Hepatose denken.

Bsg. 115/140 mm	TM. 80 mg%	Ges.E. 6,6 g %			
Hb. 60 %	GOT 4,25 BE/ml	Elph.	Alb.	43	rel.%
Ery.3,34 Mill.mm^3	GPT 4,08 BE/ml	α 1	=	5	rel.%
Leuko. 6000 mm^3	Chol. 1236 mg%	α 2	=	8	rel.%
Diff.Blutbild o.B.	Bil. 12,2 mg%	β	=	13	rel.%
		γ	=	31	rel.%

Rö.-Ösophagus: o.B., Urin: E. (+), Bil. +, Ubg. ++, Ub. +.
Der Patientin wurde aufgrund der vorliegenden Befunde folgende Therapie empfohlen: a) Diät, Ruhebehandlung, feuchtheiße Oberbauchwärme, b) täglich 3mal 2 Kapseln Essentiale Nattermann, c) wöchentlich 2mal 3 cm^3 Iloban i.m., d) 2mal wöchentlich 1 Leberschutztropf, e) zur Anregung der Cholerese: Felicur, Gallentee, Ablaufsonden mit anschließender Spülung mit 10%igem Mg-Sulfat, f) zusätzliche, aber nur vorübergehende, Verordnung von Prednisolon.

Sollte unter dieser Therapie keine wesentliche Besserung erzielt werden, dann sollte der Patientin eine zweite operative Revision der Gallenwege mit anschließender Einnähung eines T-Drains für Wochen bis Monate, gegebenenfalls auch eine periarterielle Sympathektomie vorgeschlagen werden.

Vom 1.11.60 bis 26.2.61 wurde die Patientin im Martin-Luther-Krankenhaus in Zeven - Chefarzt Prof. Dr. Heinsen - behandelt. Bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich pathologische Leberfunktionsproben, ein Bilirubinspiegel von 12,8 mg% und eine Blutsenkung von 100/134 mm. Die Patientin wurde über 4 Monate nach den oben erwähnten Richtlinien behandelt. Es kam in diesem Zeitraum zu einer subjektiven, aber zu keiner wesentlichen objektiven Besserung. Bilirubinspiegel konstant um 12,5 mg%, letzte Blutsenkung 123/135 mm.

Bei einer Kontrolluntersuchung im Krankenhaus Zeven Mitte November 61 fand sich bei sonst unveränderten Befunden eine handbreit vergrößerte harte Leber.

Die nächste stationäre Kontrolle fand vom 15. - 24.10.62 wiederum in Kassel statt. Die Patientin klagte besonders über ihre leichte und starke Ermüdbarkeit, über starken Juckreiz und über eine Schwellung der Beine und Füße. Sie war in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Massive Cholesterinablagerungen, Xanthome und Xanthelasmen - befanden sich besonders an Ober- und Unterlid und an den Hautfalten der Hände. Knöchel- und Unterschenkelödeme waren stark ausgeprägt. RR 130/70 mm Hg. Abdomen weich, kein Anhalt für Aszites. Keine Leberhautzeichen. H. 5 QF ++, L. 4 QF ++.

Bsg. 121/141 mm	Thromb.118.000 mm^3	alk.P. 21 BLE
Hb. 42 %	BSP. 37 %o Ret.nach 45'	GOT 92 WE
Ery.2,75 Mill.mm^3	Ges.E. 6,9 g %	GPT 37 WE
F.I. 0,78	Alb. 38 rel.%	Fe. 48 γ %
Leuko. 5600 mm^3	γ Glob. 25 rel.%	Fe.Bind.Kap.548 γ %
Diff.Blutbild oB.	Gros.R.0,5-1,53 ml/HL	Chol.438 mg%,bei Kontr.348 mg%
Bil. 10,75 mg%		

Kontroll-Laparoskopie: Flanken-Aszites. Beide Leberlappen sind außerordentlich starr, pulsieren deutlich und haben eine nahezu glatte Ober- und Unterfläche. Farbe schiefergrau-grün, Milz sehr groß. In den postoperativen Adhäsionen nur gering ausgeprägte venöse Gefäßerweiterungen. Keine Punktion wegen der deutlichen Cholostase.

Lap.-Diagnose: Komplette primar biliäre Leberzirrhose. (Die sehr starke bindegewebige Umwandlung der Leber zeigt sich an der Starrheit des Organs).

Therapie-Vorschlag: Diät, Ablaufsonden 2mal wöchentlich, Ruhebehandlung, Cholipin p.o., Solvosterol i.m. und per os.

Die Patientin mußte dann im Januar 1963 erneut ins Krankenhaus Bremervörde, diesmal wegen einer schweren Zahnblutung nach Zahnextraktion. Nach 14-tägiger stationärer Behandlung, u.a. mit Bluttransfusionen wurde Frau A. auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen.

Epikrise: Es handelt sich bei der jetzt 42-jährigen Frau um eine komplette primär biliäre Zirrhose. Im Alter von 36 Jahren

war es bei der Patientin erstmals zum Auftreten von rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden zusammen mit einer Gewichtsabnahme und mäßigem Hautjucken gekommen. Da bei einer Probelaparotomie weder ein Tumor noch eine Behinderung der extrahepatischen Gallenwege gefunden wurde, konnte die nachgewiesene Gallenstauung nur intrahepatisch gelegen sein. Gegen eine cholostatische Hepatose sprach die Länge und Schwere des Krankheitsverlaufes, die zunehmende Bindegewebsentwicklung in der Leber, die starke Senkungserhöhung, die erhebliche Verschiebung im Serumeiweißbild - Albumine 38 rel. % - und die Zeichen portaler Hypertension: Vorliegen eines Aszites bei der Laparoskopie neben geringgradigen venösen Gefäßerweiterungen.
Die Diagnose primär biliäre basiert auf folgenden Symptomen:

1) Intrahepatische Cholostase mit deutlicher Zunahme des Bindegewebes vom Jahre 1960 bis 1962.
2) Starker Juckreiz bei erhöhter alkalischer Phosphatase.
3) Erhöhte Cholesterinwerte - Xanthome und Xanthelasmen -.
4) Chronischer Verlauf des Krankheitsbildes, stark ausgeprägte Therapieresistenz, freie extrahepatische Gallenwege.

Im vorliegenden Falle ist es bei der Erhöhung des Cholesterinspiegels und dem Vorliegen von xanthomatösen Hautveränderungen sogar präziser, nicht von einer primär biliären Zirrhose, sondern von deren Sonderform, der xanthomatösen biliären Zirrhose, zu sprechen.

17. Fall.

W. geb. E. Hausfrau geb. 8.12.05 Aufn.Nr.33934/55

F.A.: o.B.. E.A.: 2 Geburten, 1 Fehlgeburt, Appendektomie. 1952 suchte die Patientin verschiedene Hautärzte auf wegen eines starken Hautjuckens. Im darauffolgenden Jahr wurde eine Gelbsucht und eine Leberverhärtung festgestellt. Eine sechsmonatige stationäre Behandlung, u.a. mit Calcium-und Eigenblutinjektionen, vermochte Ikterus und Pruritus nicht zu bessern.

Weihnachten 1954 nahm die Gelbsucht zu, sonst war die Patientin beschwerdefrei.

Von Februar bis zum Juli 1955 Behandlung im Franziskushospital in Münster/Westfalen.

Aufnahmebefund:

Bsg. 66/88 mm	Diastase:	Elph.Alb. = 25,1 rel.%
Bil. 8,2 mg%	Serum 128 WE	α 1 = 4,4 rel.%
Blutbild: o.B.	Urin 512 WE	α 2 = 10,2 rel.%
osmot.Resist.:o.B.	Ges.Chol.288 mg%	β = 12,0 rel.%
TM 40 mg%	Chol.Ester 65 mg%	γ = 48,3 rel.%

Am 17.7.1955 wurde bei Frau W. eine Probelaparotomie durchgeführt.

Gekürzter Op.-Bericht und histologischer Befund: OA.Dr.Bülhoff - chirurg.Abteilung und Prof. Dr. Giese, Path.Institut Münster: Leber vergrößert, dunkelikterisch verfärbt. Gallenblase schlaff und zartwandig ohne Steinnachweis. Keine Erweiterung der großen Gallengänge. Im histologischen Präparat eine starke Gallenstauung. Gallenkapillaren mit zahlreichen grünen Gallenzylindern und zusammenhängenden Gallenausgüssen. Deutliche Faservermehrung und erhebliche Wucherung der Gallengänge im periportalen Bindegewebe. Gallepigmentablagerung in den Epithelien.

Therapie: Intensive Bettruhe. Oberbauchwärme, Diät. Leberschutzinfusionen, Decholin, Karlsbader Salz und Nikotinsäurepräparate.

Anfang Juli wurde Frau W. entlassen. Die Patientin fühlte sich recht wohl und klagte nur noch über geringen Juckreiz. - Gewichtszunahme 4,5 Kilo, Bil. 6,5 mg%, Takata 60 mg% -.

Im gleichen Monat wurde die 50-jährige Patientin in immer noch deutlich reduziertem Ernährungs- und Allgemeinzustand in die Kasseler Klinik aufgenommen:

Leber handbreit vergrößert, Milz 2 QF. Beide Organe deutlich konsistenzvermehrt. Kein Meteorismus. Fraglicher Flankenaszites. Subfebrile Temperaturen. Stuhlgang regelmäßig, nicht ganz entfärbt. Um die Augen zahlreiche Xanthelasmen.

Hb. 70 %	Bil. 11,4 mg%	TM 50 mg%
Ery. 3,5 Mill.mm^3	alk.P. 31 KAE	Gros.R. 0,28-1,32 ml/HL
F.I. 1,0	Ges.Chol. 217 mg%	Thy. +++
Leuko.4.700 mm^3	Gal.P. o.B.	Ges.E. 9,4 g %
Thromb.105.000 mm^3	BSP. 37% Ret.nach 45'	Alb. 4,5 g %
Blutungs-u.Gerinnungszeit: o.B.	C.S.: Nach 90' noch keine Blauausscheidg.	Glob. 4,9 g %
Bsg. 33/56 mm		

Rö.: Negatives Cholezysto- und Cholangiogramm.

Laparoskopie: - Dr.Wildhirt: Durch zahlreiche postoperative Verwachsungen kein Überblick im rechten Oberbauch. Linker Leberlappen mit pflasterartig gehöckerter Oberfläche von braungrüner bis grau-brauner Farbe. Durch die zusätzlich reiserartige Erweiterung der subkapsulären Gefäße buntes Aussehen der Leberfläche. Spuren von Flankenaszites und andere Zeichen portaler Hypertension vorhanden. Milz deutlich vergrößert.
Lap.-Diagnose: Mechanische Gallenstauung mit bindegewebigem Umbau der Leber. Verdacht auf beginnende biliäre Zirrhose.

Histologie: - 3.8.55 -: Dr. Opitz - 3243/55: Das vorliegende Gewebe ist von unorganischem Aufbau und von einigen größeren Bindegewebsfeldern unterbrochen. Bindegewebe nicht sehr zellreich und unscharf vom Parenchym abgesetzt. Vielfach ist erst im van Gieson Präparat sicher festzustellen, wo das Parenchym aufhört und das Bindegewebe beginnt. Erhebliche z.T. straßenförmig, z.T. umschriebene Proliferation von Bindegewebselementen bezw. Sternzellen. Leberzellen von unterschiedlicher Größe und wechselndem Chromatingehalt. Besonders da, wo Bindegewebsanteile stärker und herdförmig proliferiert sind, gehen Parenchymzellen, die häufig dunkelgrünes Gallepigment in Form von feinen und gröberen Schollen enthalten, zugrunde oder sind stärker geschädigt. In den Gallekapillaren zahlreiche Gallezylinder. Gitterfasern gering kollagenisiert. Fett fehlt fast ganz.

Beurteilung: Fortgeschrittener lebhaft in Gang befindlicher Parenchymumbau mit stärkerer Parenchymschädigung bei Gallenstauung. Wahrscheinlich schon biliäre Zirrhose.

Auf Grund der vorliegenden histologischen Veränderungen riet Herr Prof. Dr. Kalk zur Relaparotomie, die dann von Herrn Prof. Dr. Baumann durchgeführt wurde.

Gekürzter Op.-Bericht: Ausgedehnte Verwachsungen im rechten Oberbauch. Leber zirrhotisch umgebaut. Zartwandige Gallenblase, leicht ausdrückbar. Im Lig. hepatoduodenale zahlreiche vergrößerte Lymphknoten (Histologie: Tbc.). Choledochus notizbuchbleistiftdick, nicht gestaut. Pankreaskopf o.B.. Anlegung einer

Cholezystoduodenostomie, um auch eine eventuell vorliegende Behinderung des Gallenabflusses im Choledochusbereich durch Verwachsungen oder Lymphknoten auszuschalten.

Postoperativ wurde die Patientin zur inneren Abteilung zur Weiterbehandlung zurückverlegt. Den weiteren Verlauf zwischen September 1955 und April 1956 gibt die folgende Tabelle wieder.

	20.9.	27.10.	18.11.	12.12.	9.1.	4.2.	28.2.	22.3.	16.4.	
Bsg.	35/52	93/130	87/118	-	-	35/48	31/50	49/65	31/47	mm
Bil.	10,4	11,8	13,2	13,8	14,8	16,1	17,0	19,0	18,0	mg%
alk.P.	43	54	40			34	27	47	29	KAE
T.M.	40	60	40	30	40	40	40	40	40	mg%
Gros.R.	0,12-1,14	0,24-1,30	0,15-1,20	0,23-1,35	0,36-1,38	0,3-1,38	0,12-1,16	0,12-1,10	0,15-1,2	ml/HL

Während des monatelangen Krankenhausaufenthaltes wurde folgende Therapie durchgeführt: Strenge Diät und Bettruhe. Leberschutzinfusionen zunächst täglich, dann im Wechsel mit Gallenduschen und transstomachalen Infusionen. Decholin, Laevosan und Laevohepan i.v..Bilamid, Temoebilin und Deltacortril erhielt die Patientin nur vorübergehend. Anfang März wurde zusätzlich eine Grenzstrangkaustik durchgeführt.
Am 28.4. wurde Frau W. bei subjektivem Wohlbefinden nach Hause entlassen. Obwohl der Gallenfluß aus der D-Sonde nach dem operativen Vorgehen und der Kaustik sicher zugenommen hatte, ließ die alkalische Phosphatase nur gering abfallende Tendenzen erkennen, während die übrigen Leberfunktionsproben keine Besserung zeigten.

Im Juli 1956 erfolgte die Wiederaufnahme der Patientin in befriedigendem Allgemeinzustand. Ikterus und Hautjucken hatten wieder zugenommen. Zahlreiche Kratzeffekte am ganzen Körper. Xanthelasmen um beide Augen. Vereinzelte "Spider naevi" nachweisbar, andere Leberhautzeichen fehlten. Keine Ödeme, fragliche Flankenaszites. Leber 5 QF (++), Milz handbreit vergrößert, deutlich konsistenzvermehrt. Röntgenologisch Ösophagusvarizen nachweisbar. Blutbild unverändert. Thrombozytopenie

Bil. 28 mg%	Chol. 130 mg%	Gros.R. 0,08-1,08 ml/HL
direkt +++	T.M. 30 mg%	Ges.E. 7,45 g %
alk.P. 19 KAE	Fg. +++	Alb. 2,95 g %
		Glob. 4,5 g %

Die Behandlung bestand diesmal aus einer Verabreichung von Leberschutztröpfen (Stereofundin, Laevocholin, Laevosan DTI, Laevadenyl, Calcium, Vitamin B-Komplex, Thiomedon, Pancortex) sowie Decholin, Hepsan und Laevohepan i.v. an den infusionsfreien Tagen. Decortin und Terramycin wurden zusätzlich per os gegeben. Der Versuch das Krankheitsgeschehen mit Prednisonpräparaten zu beeinflussen,verlief in diesem Fall ausgesprochen negativ, da der Bilirubinspiegel unter der Therapie bis auf 45 mg% anstieg, um erst später langsam wieder auf seinen Ausgangswert abzufallen.

Bis zur Entlassung von Frau W. in ambulante Weiterbehandlung war trotz der energisch durchgeführten Therapie weder eine Änderung im klinischen Bild noch bei den häufig kontrollierten Leberfunktionsproben eingetreten.

Anfang März 1957 verstarb die Patientin an ihrem Leberleiden, ohne daß vorher noch eine wesentliche Änderung im weiteren Krankheitsverlauf eingetreten wäre.
Epikrise: 1952 kommt es bei der damals 47-jährigen Patientin zum Auftreten eines generalisierten Pruritus, ein Jahr später wird eine Gelbsucht festgestellt. Durch eine Probelaparotomie kann 1954 ein Verschlußikterus ausgeschlossen werden. Histologisch findet sich zur gleichen Zeit eine chronische Gallenstauung mit Übergang in biliäre Zirrhose.
Bei der Aufnahme in die Medizinische Klinik des Stadtkrankenhauses Kassel finden sich als Zeichen einer Gallenabflußstörung u.a. Hautjucken, Bilirubinerhöhung, Xanthelasmen und eine stark verlängerte Ausscheidungszeit für Bromthalein über die D-Sonde. Eine Laparoskopie und die histologische Untersuchung lassen aber wieder in erster Linie an eine extrahepatische Gallenabflußbehinderung denken. Eine zweite Operation bestätigt aber das Vorliegen einer intrahepatischen Cholostase, da auch bei diesem Eingriff normale Verhältnisse im Bereich der großen extrahepatischen Gallengänge angetroffen werden.
Trotz intensiver Therapie schreitet der Krankheitsprozeß unaufhaltsam fort. Fünf Jahre nach Auftreten des Pruritus verstirbt die Patientin an ihrem Leberleiden.

1. Addison, T., Gull, W.
Guy's Hosp.Rep.VII. 265 (1851)

2. Ahrens, E.
Am. J. Path. 24, 527 (1948)

3. Ahrens, E.
Bull. N. York Acad. Med. 26, 151 (1950)

4. Ahrens, E.H., Kunkel, H.G.
J. clin. Invest.28, 1565 (1949)

5. Ahrens, E.H., Kunkel H.G.
J. exp. Med. 30, 409 (1949)

6. Ahrens, E.H., Payne M.A., Kunkel, H.G.,Eisenmenger, W.J., Blondheim, S.H.
Medicine (Baltimore) 29, 299 (1950)

7. Albright, F., Smith, P.H., Richardson, A.M.
J. Amer.med. Assoc. 116, 2465 (1941)

8. Arewedson, H., v. Studnitz, W.
Klin. Wschr. 183 (1956)

9. Aschoff, L.
Verh. d.dtsch.Ges.f.inn.Med. 44, 261 (1932)

10. Atkinson, M., Mordin, B.E.C., Sherlock, S.
Quart.J.Med. 25, 299 (1956)

11. Azima, H., Ogle, W.
Canad. med. Ass. J. 71, 116 (1954)

12. Balfour, W.M.
Gastroenterology 9, 686 (1947)

13. Bansi, H.W., Schwarting, G.
Klin.d.Gegenw., Bd. VIII, Verlag Urban u. Schwarzenberg

14. Beattie, A.S., Farris, J.M., Fremter, G.F.
Calif. Med. 91, 154 (1959

15. Benhamou, J.P., Berthelot, P., Fauvert, R.
Rev. Prat. (Paris) 12, 583 (1962)

16. Berg, D.
Internist 3, 123 (1961)

17. Bevans, M., Batchelor, W.H.
Amer. J. of Med. 9, 133 (1950)

18. Bjoerneboe, M., Iversen, P., Trautner, K.
Acta med. scand. 141, 249 (1952)

19. Bogoch, A., Davis, T.W., Duffy, M.H., Baird, M.M., Canad. med. Ass. J. 82, 248 (1960)

20. Brückel, K.W., Jobst, H.
Acta hepat. splen. 4, 196 (1960)

21. Cachin, M., Habib, G., Durlach, J.
Bull. Soc. med. Hosp. Paris 67, 1012 (1951)

22. Cantarow, A., Trumper, M.
Clinicel Biochemistry, 5 th. ed.Philadelphia, Saunders (1955)

23. Carey, J.B., Williams, G.
J.Amer.med.Assoc. 176, 432 (1961)

24. Carman, Ch.T., Giansiracusa, J.E.
Gatroenterology 28, 193 (1955)

25. Caroli, J., Tanasoglu, Y.
Semaine Hôp. 591 (1953)

26. Carrié, C., Kühl, M.
Klin.d.Gegenw. Bd. 9, Verlag Urban u. Schwarzenberg

27. Cattan, R., Fremusan, P., Cusin, R.
Semaine d'Hôp. (Paris) 25, 1713 (1949)

28. Chadwick, C.M.
Brit. Med. J. 1, 1143 (1895)

29. Chambard, H.
a) Arch. de physiol. (1879) S.77 zit.by f.Chvostek
b) Ann. de dermat. (1879,1880,1882-1884)z.klin.Med.73,479(1911)

30. Chanutin, A., Ludewig, S.
J. Laborat. Clin. Med. S.Louis 22, 903 (1937)

31. Chvostek, F.,
Z.klin.Med.73, 479 (1911)

32. Comfort, M.W., Shepard, V.H., Snell, A.B.
Proc. staff. Meet.Mayo Klin.XVI 374 (1941)

33. Cotton, D.A.
Lancet II 294 (1960)

34. Creutzfeldt, W., Kühn, H.A.
Dtsch.med.Wschr. 79, 1817 (1954)

35. Datta, D.V., Sherlock, S.
2.Weltkongr.f.Gastroenterologie München,Verlag S. Karger,
Basel/New York (1963)

36. Dauphinee, J.A., Sinclair, J.C.
Canad. M.A.J. 61, 1 (1949)

37. Davis, J.
J.clin.Endocrin 5, 138 (1945)

38. Dent, C.E., Fewler, D.J., Walshe, J.M.
Biochem.J. 13, 48 (1951)

39. Dölle W., Martini
Acta Hepat-splen.
a) 6, 138 (1959)
b) 6, 225 (1959)

40. Dupuy, R., Deuil, R., Vallin, J.
Rev.internat. d'Hépatol 6, 379 (1956)

41. Eckart, J.
Med. Welt 31, 1619 (1962)

42. Egbring, R., Dölle, W.
2.Weltkongr.f.Gastro.München,Verlg.S.Karger Basel/New York
(1963)

43. Eggstein, E.
Klinik d.Gegenw. Urban u. Schwarzenberg Bd. 9

44. v.d. Emden, A.
Frakft. Z.Pat.71, 541 (1962)

45. Eppinger, H.
Die Leberkrkht. Springer-Verlag Wien (1937)

46. Etienne-Martin, P.,.Troubat, M., Klepping, C.L.
Bull. Soc. med. Hôp. Paris 70, 22 (1954)

47. Eustermann, G.B., Montgomery, H.
Gastroenterology III 275 (1944)

48. Fagge, Ch.
a) Tr. Path.Soc. London (1868)
b) Tr. Path.Soc. London 24, 242 (1873)

49. Fahrländer, H.
Gastroenterologia 86, 65 (1956)

50. Falk, I.
Med. Welt 5, 244 (1964)

51. Fitzpatrick, Th.B., Lerner, A.B.
a) Arch. of. Dermat. 65, 379 (1952)
b) Arch. Derm.Syph. 69, 133 (1954)

52. Del Fiugo, J.A.
Gastroenterologia Basel 91, 135 (1959)

53. Foulk, W.T.
Panel Disc. Intrahep.Cholost. 2.Weltkongr.f.Gastro.München (1962) Verlag S. Karger Basel/New York

54. Frank, E., Ergani, A.
Istanbul, Contrib.Clin.Sci. 3, 119, (1954)

55. Franke, H., Schröder, J.
Dtsch.Med. Wschr. 50, 2101 (1957)

56. Friedli, B.
Helv. med. Acta 6, 651 (1958)

57. Froehlich, A.L., Buyssens, N.
Arch. des Mal.Appar.digest 47, 85 (1958)

58. Froehlich, A.L., Buyssens, N., Vandenberghe, G.
Acta gastro-enterol. belg. 15, 622 (1952)

59. Futcher, T.B.
Amer.J.Med.Sci. 130, 939 (1905)

60. Gebhardt, M.C.
Arch.Int.Med. XXVI 1947 (1947)

61. Gibson und Roberts
Cid.by A. Giampalmo Medizinische 15, 492 (1953)

62. Gisinger, E., Neumayer, A.
Wien.Z.int.Med. 36, 107 (1955)

63. Girard, M., Guillemin, F., Fraisse, H., Dotton F.,Grivet,A.
Rev.internat.d'Hépatol 4, 695 (1954)

64. Goldbloom, R., Steigmann, F.
Gastroenterology 30, 91 (1956)

65. Goodpasture, W.C.
zit.bei Popper u.Schaffner.Die Leber G.Thieme-Verlag Stuttgart (1961)

66. Gross, J.B., Wollaeger, E.E., Sauer, W.G., Huizenga K.A., Power, M.H., Dahlin D.C.
Gastroenterology 36, 65 (1959)

67. Gutmann, A.B.
Dtsch. med.Wschr. 52, 2239 (1957)

68. Hanger, F.M., Gutmann, A.B.
J. Amer. med. Assoc. 115, 263 (1940)

69. Hanot, V.
a) La cirrhoses hypertrophic avec ictère chronique
Rueff et Cie. Paries (1892)
b) Sur une forme de cirrhose hypertrophic
Thèse de Paris (1876)
Libraire J.B. Baillière et fils, Paris

70. Hardaway, W.A.
a) J. Cutau and Genito.Urin.Dis.VIII 21 (1890)
b) St. Louis Courier of Med. 12, 289 (1884)

71. Hardouin, J.P.
Vie méd. 37, 301 (1956)

72. Hashim, S.A., van Itallie, T.B.
J. invest.Derm. 35, 253 (1960)

73. Haubrich, W.S., Sancetta, S.M.
Gastroenterology 26, 658 (1954)

74. Havens, W.P.
J. Amer. med. Ass. 180, 30 (1962)

75. Hegglin, R.
Differentialdiagn.inn.Krkh. Georg Thieme Verlg.Stuttgart (1963)

76. Hendrix, J.P., Black-Schäffer, B., Withers, R.W.,Handler,P.
J. Arch. int. Med. 85, 91 (1950)

77. Heuck, F.
Der Internist 5, 252 (1962)

78. Heymann, W.
Internist 2, 140 (1961)

79. Himsworth, H.P.
Lectures on the Liver and its Deseases, Cambridge-Mass. Harvard-Univ. Press. (1947)

80. Hoffbauer, F.W.
J. Amer.med. Assoc. 169, 1453 (1959)

81. Hoffbauer, F.W.
Amer. J.Dig.Dis. (N.S.) 5, 348 (1960)

82. Hoffbauer, F.W., Evans, G.T., Watson, C.J.
Med. Clin.N.Am. 1054 (1945)

83. Hurt, P., Wegmann, T.
Acta hepat-splen. 2, 87 (1961)

84. Van Ittalie, T.B., Hashim, S.A., Creampton, R.S.,Tennent,D.M.
New Engl. J. Med. 265, 469 (1961)

85. Jesserer, H.
a) Klin.d.Gegenw. Bd. 9 Urban u. Schwarzenberg
b) Documenta rheumatologica Geigy 14 (1958)

86. Jesserer H., Wewalka, F.
Wien. Z. f. inn. Med. 33, 427 (1952)

87. Kalk, H.
Cirrhose u. Narbenleber, F. Enke Verlag Stuttgart (1957)

88. Kalk, H.
Dtsch. med. Wschr. 29, 310 (1948)
Dtsch. med. Wschr. 32, 379 (1948)

89. Kalk, H.
Dtsch. med. Wschr. 72, 308 (1947)

90. Kalk, H.
Verh.d.dtsch.Ges.f.inn.Med. Verlag J.F.Bergmann,München (1957)

91. Kalk, H.
Path.Diagn.u.Therapie d.Leberkrkh.Springer-Verlag Berlin-Göttingen,Heidelberg (1957)

92. Kalk, H.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkh.G.Thieme-Verlag Stuttgart (1954)

93. Kalk, H., Ulbricht, J.
Dtsch. med. Wschr. 5, 213 (1963)

94. Kalk, H., Wildhirt, E.
Krkht.d.Leber,Klinik d.Gegenwart Bd.7 Verlg.Urban u.Schwarzenberg

95. Kalk und Wildhirt
Dtsch. med. Wschr. 32, 1253 (1956)

96. Kalk, H., Wildhirt, E.
Lehrbuch d.Lapk.u.Leb.Punkt. G.Thieme Verlg.Stuttgart (1962)

97. Kalk, H., Wildhirt, E.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkht.G.Thieme Verlg.Stuttgart (1954)

98. Kalk, H., Wildhirt, E.
Med. Klinik 31, 1289 (1955)

99. Kallai, L., Cerlek, S.
Acta hepatol 4, 97 (1956)

100. Kaposi
a) Wien.Med.Wschr. (1872) 8 u.9 zit.bei Chvostek Z.klin. Med.73, 479 (1911)
b) Hautkrkh. 774 (1899)

101. Karsner, H.T.
Amer. J. clin. Path. 13, 569 (1943)

102. Klemperer, P.
a) zit.bei Popper u.Schaffner.Die Leber,G.Thieme Verlag Stuttgart (1961)
b) Virchow Arch. path. Anat. 237, 400 (1922)
c) Arch. Path. 2, 631 (1926)
d) J. Mt. Sinai Hosp. 4, 527 (1948)

103. Kohn, N.N., Myerson, R.M.
Am. J. Med. 31, 663 (1961)

104. Kramer, A.
Acta Hepat. Splen. 6, 89 (1959)

105. Kühn, H.A.
Path. Diagn.u.Therapie d.Leberkrkht. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)

106. Kühn, H.A.
Acta hepat.splen. 3,129 (1960)

107. Kühn, H.A.
Acta hepat.splen. 4, 229 (1962)

108. Kühn, H.A., Müller, W., Pfister, R.
Zschft. klin.Med. 154, 462 (1957)

109. Kühn, H.A., Müller, W., Pfister, R.
Dtsch. med. Wschr. 82, 627 (1957)

110. Kunkel, H.G.
in Schiff L.Diseas of the Liver,Philadel.,Lippincott (1956)

111. Kunkel, H.G., Ahrens, E.H.
J. clin. Invest. 28, 1575 (1949)

112. Lauda, E.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkh. G.Thieme-Verlag,Stuttgart (1954)

113. Lauda, E.
Med.Klin. 14, 557 (1956)

114. Legg, J.W.
Tr.Path.Soc. London 25, 155 (1874)

115. Lehnartz, E.
Einführg. in die chem.Physiologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959)

116. Lerner, A.D., Fitzpatrick, T.B.
Physiol.Rev. 30, 91 (1950)

117. Lloyd-Thomas, H.G.L., Sherlock, S.
Brit. med. J. II 1289 (1952)

118. Loeper, M., Varay, A.
Bull.et mem. Soc.méd.hôp. 62, 525 (1946)

119. Mackay, I.R.
a) Lancet 521 (1960)
b) New Engl. J. Med. 258, 185 (1958

120. Magyar und Molnar, L.
Magy.below arch. 9, 114 (1956) Ung.

121. Mac Mahon, H.E.
a) Amer. Path. 5, 499 (1929)
b) " " 24, 527 (1948)
c) Lab.Invest. 4, 243 (1955)

122. Mac Mahon, H.E.
Amer. J. Gastroent. 30, 255 (1958)

123. Mac Mahon, H.E., Mallory, T.B.
a) Amer. J. Path. 5, 645 (1929)
b) " " " 7, 299 (1931)

124. Mac Mahon, H.E., Thannhauser S.J.
a) Ann. int.Med. 30, 121 (1949)
b) Gastroenterology 21, 488 (1952)

125. Mahoux, J., Vandecan, G.
Acta clin. Belg. 10, 350 (1955)

126. Maier, C., Rüttner, J.C.
Schweiz.med.Wchschr. 85, 445 (1955)

127. Mainzer, K., Hupe, K., Meyer zum Büchenfelde, K.H.
Dtsch. med. Wschr. 1, 30 (1964)

128. Mallet-Guy, P. und Eichholz, L.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkht. G.Thieme-Verlag,Stuttgart (1954)

129. Mallory, F.B.
Bull. J. Hopk. Hosp. 22, 69 (1911)

130. Marchand, L.
a) Verh. Path. Ges. 86 (1902)
b) Zieglers Beitr. Path. Anat. 17, 206 (1885)
c) Zbl. Path. 282 (1886)

131. Markoff, N.
a) Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkht.G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1954)
b) Erg.inn.Med. 8, 123 (1957)

132. Markoff, N., Kaiser, E.
Krkht.der Leber u.Gallenwege,G.Thieme-Verlag,Stuttgart (1962)

133. Martin, E.
La publication commémoratrice Cilag 1936-1946 (Genève) (1947)

134. Martini, G.A.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkht. Verlag S.Karger, Basel/New York (1961)

135. Martini, G.A.
Internist 4, 135 (1960)

136. Martini, G.A., Dölle, W.
Almanach d.Leber,Galle,Pankreaskrkht.1963, J.F.Lehmann-Verlag,München

137. Maurath, J., Hupe, K., Franke, D., Koch, H.
2.Weltk.f.Gastro.München,Verlag S.Karger Basel/New York (1963)

138. Melrose, A.G., Roy, J.R.
Brit. med. J. 818 (1959)

139. Meythaler, F., Haggenmüller, W.
Werkverlag E. Banaschewski, München (1957)

140. Meythaler, F., Heilmann, G.
Ärztl.Prax. 4 vom 7.9.63

141. Miller, V.R., Pollard, H.M.
Ann. int. Med. 38, 845 (1953)

142. Miniconi, P.
Algérie med. 60, 1003 (1956)

143. Moeschlin, S.
Therapie Fibel, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1961)

144. Moschcowitz, E.
a) Arch. int. Med. 78, 497 (1946)
b) A.M.A. Arch. Path. 45, 187 (1948)
c) A.M.A. " " 54, 259 (1952)
d) Ann.int.Med. 30, 1156 (1949)
e) " " " 36, 933 (1952)

145. Moser, H.W., Emerson, K.
J. clin. Invest. 34, 1287 (1955)

146. Movitt, E.R.
Ann. int. Med. 45, 242 (1956)

147. Moxon, W.
Tr. Path. Soc. London 24, 129 (1873)

148. Murchison
Tr. Path. Soc. London 20, 187 (1869)

149. Myers, J.D., Olsen, R.E., Lewis, J.H., Moran, T.
Tr. Amer. Ass. Physicians 70, 243 (1957)

150. Nagayo, F.
zit. bei Büchner, Path.Diag.u.Therapie d.Leberkrkht.
Springer-Verlag Berlin (1957)

151. Oliver, M.F.
Lancet I 653 (1962)

152. van Ommen, R.A., Brown, Ch.
J. Amer.med.Assoc. 157, 321 (1955)

153. Osborne, E.C., Wootton, I.D.P., Da Silva, L.C., Sherlock, S.
Lancet II 1049 (1959)

154. Pezold, F.A.
Lipide u. Lipoproteide i.Blutplasma, Springer-Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)

155. Pezold, F.A.
a) Verh.d.dt.Ges.f.inn.Med.Verlg.J.F.Bergmann,München (1961)
b) Dtsch. Arch. clin. Med. 204, 162 (1957)

156. Mac Phee, J.W.
Lancet II 109 (1956)

157. Pinkus, F., Pick, L.
Dtsch. med. Wschr. 34, 1426 (1908)

158. Polyak,
Wien. Med.Presse (1889) Nr.30,31 zit.bei Chvostek 73,479
(1911)

159. Popper, H.
Panel Disc. Intrahep.Cholest. 2.Weltkongr.f.Gastro.München
(1962) Verlag S. Karger Basel/New York

160. Popper, H., Schaffner, F.
Die Leber, G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1961)

161. Popper, H., Schaffner, F.
J. Amer.med.Assoc. 169, 1447 (1959)

162. Popper, H., Schaffner, F., Barka, T.
Acta hepat.splen. 9, 129 (1962)

163. Posner, O.
Dtsch. med. Wschr. 35, 96 (1909)

164. Pye-Smith, P.H.
a) Tr. Path. Soc. London 24, 250 (1873)
b) Guy's Hosp. Rep. 22, 97 (1877)

165. Read A.E., Harrison, C.V., Sherlock, S.
Amer. J. Med. 31, 249 (1961)

166. Read, A.E., Sherlock, S.
Gastroenterologia Basel 92, 135 (1959)

167. Ricketts, W.E., Kirsner, J.B., Palmer, W.L.
Gastroenterology 16, 404 (1950)

168. Ricketts, W.E., Wissler, R.W.
Ann.int.Med. 36, 1241 (1952)

169. Robertson, G.F., Carter, G.
Ann. int. Med. 36, 1336 (1952)

170. Roester, L.
Dt. Z.f.Verd.u.Stoffw.Krkht. 10, 193 (1950)

171. Rössle, R.
in Henke, F. u. Lubarsch, O. Spez.path.Anat. Springer-Verlag Berlin (1930) Bd. 5

172. Roth, H.
Schweiz.med.Wschr. 190 (1949)

173. Russ, E.M., Raymunt, J., Barr, D.P.
J. clin.Invest. 35, 133 (1956)

174. Sabourin, H.
zit.bei Popper u. Schaffner, Die Leber G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1961)

175. Sasaki, H., Ichida, F.
Ann. Rep. Inst. f.Virus Research.Kyoto Univers.(Japan) 14, 172 (1961)

176. Schettler, G.
Lipidosen im Handbuch d.inn.Med.Bd.VII Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

177. Schettler, G.
Klin.d.Gegenw. Band IX Urban u. Schwarzenberg

178. Schettler, G.
Internist, 2, 119 (1961)

179. Schmid, M.
Schweiz.med.Wchschr. 89, 830 (1959)

180. Schmidt, E., Schmidt, F.W.
Fortschritte d.Gastroenterologie, Verlag Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin (1960)

181. Schön, H.
Verh.dt.Ges.f.inn.Med. Verlag von Bergmann (1957)

182. Schön, H., Henning, N.
Dtsch.med.Wchschr. 31, 1385 (1959)

183. Schön, H.
Sonderheft: Med.u.Ernähr.1962,Fettstoffw.u.Atheroskl.

184. Seckfort, H.
Med.Klin. 25, 1093 (1962)

185. Selberg, W.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkht.G.Thieme-Verlag,Stuttgart (1954)

186. Shay, H., Harris, Ch.
Amer.J. Med. Sci. 223, 286 (1952)

187. Sherlock, S.
Gastroenterology 37, 574 (1959)

188. Sherlock, S.
Dis.of the Liver and bil.Syst.Blackwell Scientific Public. Oxford (1961)

189. Sherlock, S.
Panel Disc.Intrahep.Cholest.2.Weltkongr.f.Gastro.München (1962) Verlag S. Karger Basel/New York

190. Siede, W.
Virushepatitis Verlag Johann Ambrosius Barth (1958)

191. Siede, W.
Internist 1, 21 (1962)

192. Siede, W.
Internist 5, 446 (1962)

193. Siede, W.
Verh.dtsch.Ges.f.inn.Med.Verl.J.F.Bergmann,München (1957)

194. Smith, W.F.
a) Journ.of cut.med. (1868)
b) Tr.Path.Soc. London 28, 236 (1877)

195. Spellberg, M.A., Gattas, F.A.
Gastroenterology 28, 216 (1955)

196. Sprung, H.
Med. Mschr. 4, 454 (1950)

197. Stacey, C.H., Azima, H., Huestins, D.W., Howlett, J.G., Hoffmann, M.M.
Canad. med. Assoc. J. 73, 386 (1955)

198. Sterling, K., Ricketts, W.E.
J. clin. Invest. 28, 1469 (1949)

199. Stich, W.
Internist 3, 15 (1962)

200. Stolzer, B.L., Miller, G., White W.A., Zuckerbrod, M.
Am. J.Med. 9, 124 (1950)

201. Thaler, H.
Path.Diagn.u.Therap.d.Leberkrkht. Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957) S. 150

202. Thannhauser, S.J.
Lipidoses Oxford University Press. (1940)

203. Thannhauser, S.J.
New. Engl.J.Med. 237, 515 (1947)

204. Thannhauser, S.J., Magendantz, H.
Ann. int.Med. 11, 1662 (1938)

205. Thannhauser, S.J., Schmidt, G.
Physiol.Rev. XXVI. 275 (1946)

206. Török
Ann.dermat. et syph. 4, 1109 (1883)

207. Varco, R.L.
J. Lab.clin.Med. 21, 43 (1947)

208. Visintine, R.F., Michaels G.D., Fukayama, G., Conklin, J., Kinsell, L.W.
Lancet II, 341 (1961)

209. Voegt, H., Weller, O.
Fortschritte d.Gastroenterologie Verl.Urban u.Schwarzenberg München-Berlin (1960)

210. Walker, G., Flynn, P.F., Kinsell, L.W.
Lancet I, 286 (1959)

211. Watson, C.J., Hoffbauer, F.W.
a) Ann.intern.Med. 25, 195 (1946)
b) " " " 26, 813 (1947)

212. Weber, F.P.
Tr.Path. Soc. London 54, 103 (1903)

213. Wepler, W.
Internist, 1, 7 (1962)

214. Whitlock, F.A.
Arch.Derm.Syph. 64, 23 (1951)

215. Wildhirt, E.
Verh.d.Ges.f.Verd.u.Stoffw.Krkh.(1959) Verlag S.Karger, Basel/New York

216. Wildhirt, E.
Therapie d.Gegenw. 5, 237 (1961)

217. Wildhirt, E.
Internist 1, 32 (1962)

218. Wilson, J.A.C., Short, J., Varley, H., Howat, H.T.
Gastroenterologia 89, 343 (1958)

219. Witzgall, H.
Z.f.Haut- u.Geschlechtskrkht. XXVI S.264 (1959)

220. Wunderly, C., Wuhrmann, F.
Liver Disease, Ciba Foundation Symposium London (1951)

Es ist mir ebenso angenehme Pflicht wie dringendes Bedürfnis, dem ehemaligen Chefarzt der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Kassel Herrn Professor Dr. med. K a l k und seinem Nachfolger Herrn Chefarzt Privatdozent Dr. med. W i l d h i r t für die Überlassung des Krankenmaterials und die jederzeit freundliche Unterstützung, und Herrn Professor Dr. med. S c h w a b für die Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 30.1.1928 wurde ich in Bad Kreuznach als Sohn des Zahnarztes Dr. Paul Eckart und seiner Ehefrau Ilse-Dore geb. Krebs geboren.

Von 1934 - 1938 besuchte ich die Grundschule, anschließend bis zum Abitur im August 1947 das staatliche Hindenburg Gymnasium in meiner Heimatstadt. Meine Eltern und meine Schwester verlor ich durch Fliegerangriff am 2.1.1945.

1948 begann ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Köln. Nach drei Semester Zahnmedizin wechselte ich zur Fachrichtung Medizin über. Im Anschluß an das erste klinische Semester setzte ich, nach bestandener ärztlicher Vorprüfung, im Oktober 1951, mein Studium an der Freien Universität Berlin bis zum Staatsexamen im Juli 1956 fort. Im Oktober 1963 erhielt ich meine Facharztanerkennung als Internist. Seit dem 1. Januar 1964 gehöre ich der Anaesthesieabteilung der Freien Universität an.